

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001 年 12 月 20 日 (20.12.2001)

PCT

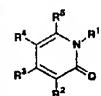
(10) 国際公開番号  
WO 01/96308 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/64, 213/71, 213/74, 213/82, 213/84, 213/89, 401/04, 401/14, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/14, 417/04, 417/14, 471/04, A61K 31/44, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/501, 31/5377, A61P 43/00, 25/00, 9/10, 25/14, 25/16, 25/28, 21/04, 25/02, 25/04, 25/08, 25/18, 25/22, 25/30, 1/08, 13/02
- (30) 優先権データ:  
特願2000-175966 2000 年 6 月 12 日 (12.06.2000) JP  
0022483.2 2000 年 9 月 13 日 (13.09.2000) GB
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/04857
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 8 日 (08.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長戸 哲 (NAGATO, Satoshi) [JP/JP]; 〒271-0076 千葉県松戸市岩瀬36-2 Chiba (JP). 上野貢嗣 (UENO, Kohshi) [JP/JP]; 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki (JP). 川野弘毅 (KAWANO, Koki) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki (JP). 乗嶺吉彦

[続葉有]

(54) Title: 1,2-DIHYDROPYRIDINE COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARATION OF THE SAME AND USE THEREOF

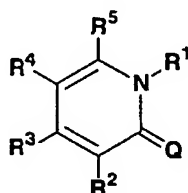
(54) 発明の名称: 1,2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途



(57) Abstract: Provided are novel compounds exhibiting excellent inhibitory activities against AMPA receptor and/or kainite receptor, specifically compounds of the general formula (I), salts of the same, or hydrates of both, wherein Q is NH, O, or S; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, or a group of the general formula: -X-A (wherein X is a single bond, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkylene, or the like; and A is, e.g., a C<sub>6-14</sub> aromatic carbocyclic group or a 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group, any of which may be optionally substituted).

(57) 要約:

本発明は、優れたAMPA受容体阻害作用および／またはカイニン酸受容体阻害作用を示す新規化合物を提供する。下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。



(I)

式中、QはNH、OまたはSを示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または式-X-A（式中、Xは単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、等を示し；Aはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、等を示す）で表わされる基を示す。



(NORIMINE, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-408 Ibaraki (JP). 伊藤康一 (ITO, Koichi) [JP/JP]; 〒270-1143 千葉県我孫子市天王台1-20-1-205 Chiba (JP). 花田敬久 (HANADA, Takahisa) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-33-3 Ibaraki (JP). 上野正孝 (UENO, Masataka) [JP/JP]; 〒302-0121 茨城県北相馬郡守谷町みずき野7-20-6 Ibaraki (JP). 網野宏行 (AMINO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日2-24-1-306 Ibaraki (JP). 大郷 真 (OGO, Makoto) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-36 Ibaraki (JP). 畠山伸二 (HATAKEYAMA, Shinji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-9-301 Ibaraki (JP). 浦和世志雄 (URAWA, Yoshio) [JP/JP]; 〒314-0031 茨城県鹿嶋市宮中4680-165 Ibaraki (JP). 中宏行 (NAKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-5-9 パークスクエア松代103 Ibaraki (JP). グルームアンソニージョン (GROOM, Anthony John) [GB/GB]; SN1 2PX ウィルトシャー スウィンドン コップスアベニュー7 Wiltshire (GB). リバー スリーアン (RIVERS, Leanne) [GB/GB]; TN12 0SE ケント トンブリッジ ステープルハースト、スラ ニーロード22 Kent (GB). スミス テレンス (SMITH, Terence) [GB/GB]; CB1 2LE ケンブリッジ シャー ケンブリッジ ノーフォーク ストリート、ジョールド スクール4 Cambridgeshire (GB).

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) ; 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 1,2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途

## 技術分野

本発明は、新規化合物、その塩、それらの水和物およびそれらの製造方法に関し、さらに詳しくは非NMDA受容体、特にAMPA受容体阻害剤として有用なピリドン化合物、その塩およびそれらの水和物に関する。

## 従来技術

グルタミン酸やアスパラギン酸は、認識、記憶、運動、呼吸、心血管の調節、感覚などの神経機能に関与する重要なアミノ酸で、興奮性神経伝達物質ともよばれる。その生理活性の発現には、特異的受容体との相互作用が重要で、一般に、イオンチャネル型とG-タンパク質結合型の2つのタイプの受容体が知られている。前者はさらに、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMPA)受容体、カイニン酸受容体等に分類される。一方、興奮性神経伝達物質としてのアミノ酸は、中枢神経を異常に興奮させる等して、神経毒性を誘発することでも知られている。この毒性は、神経細胞死を伴うほど深刻で、各種神経疾患を引き起こすことが認められている。主な神経疾患としては、脳虚血、頭部外傷、脳脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞踏病、AIDS性神経障害、てんかん、低酸素状態後に観察される神経変性、精神障害、運動機能障害、痛み、痙攣、食物中の毒素による神経障害、各種神経変性疾患、各種精神性疾患、慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害に由来する疼痛等が知られている。これらは、発症のメカニズム等未解明な点が多く、治療に有効な医薬も未だ見出されていない重篤な疾患であるが、興奮性神経伝達物質の過剰放出/蓄積、受容体発現パターンの変化等と関係が深いと考えられている。例えば、卒

中 (Stroke) や脳虚血、頭部外傷、脊髄損傷において、脳脊髄液中や血漿中のグルタミン酸濃度が上昇しているとの報告がある (Castillo, J., Dazalos, A. and Noya, M., *Lancet* 1997, 346: 79-83 など)。グルタミン酸、NMDA、AMPA、カイニン酸等を神経細胞に過剰に作用させると神経障害が起きるとの報告もある (Meldrum, B., *Brain Res. Reviews*, 18, 293, 1993)。アルツハイマー病においては、 $\beta$ -アミロイドタンパク質がグルタミン酸の神経毒性を高めるとの報告や、グルタミン酸の放出を亢進させるとの報告がある (Arias, C., Arrieta, I. and Tapia, R., *J. Neurosci. Res.*, 1995, 41: 561-566 など)。パーキンソン病においては、L-ドーパの水酸化物がAMPA受容体を活性化して (Cha, J.J., et.al., *Neurosci. Lett.* 1991, 132: 55-58) 神経毒性を高めるとの報告がある (Olney, J.W., et.al., 1990, 108: 269-272, Rosenberg, P.A., et.al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 4865-4869)。また、L-ドーパがフリーラジカルが産生を促し酸化ストレスの上昇を招くとの報告がある (Smith, T.S., et.al., *Neuroreport* 1994, 5: 1009-1011)。ハンチントン舞踏病においては、グルタミン酸の放出を阻害する物質が症状の改善に効果的であるとの報告がある。ALSにおいては、その病理へのグルタミン酸の関与を示す多くの報告がある。AIDS患者が認識神経機能欠損症にかかる場合があるが、この神経疾患においてもグルタミン酸の関与が示唆されている。例えば、HIVウィルスのエンベロープにある糖タンパク質、gp120は、星状膠細胞によるグルタミン酸の取込みを抑制するが (Dreyer, E.B., *Eur. J. Neurosci.* 1995, 7: 2502-2507, Uhsijima, H., et.al., *Eur. J. Neurosci.* 1995, 7: 1353-1359)、グルタミン酸の放出を阻害する物質がgp120による神経変性を抑制するとの報告がある (Sindou, P., et.al., *J. Neurosci.* 1994, 126: 133-137, Muller, W.E.G., et.al., *Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol.* 1992, 226: 209-214, Lipton, S.A., *Neurology* 1992, 42: 1403-1405)。アレルギー性脳脊髄炎に関しては、同炎症が起きているマウスには、細胞外から取込んだグルタミン酸を分解する酵素が欠損しているとの報告がある (Hardin-Pouzet, H., *Glia* 1997, 20: 79-85)。オリブ橋小脳変性症は、時にパーキンソン病を合併することがある疾患で、A

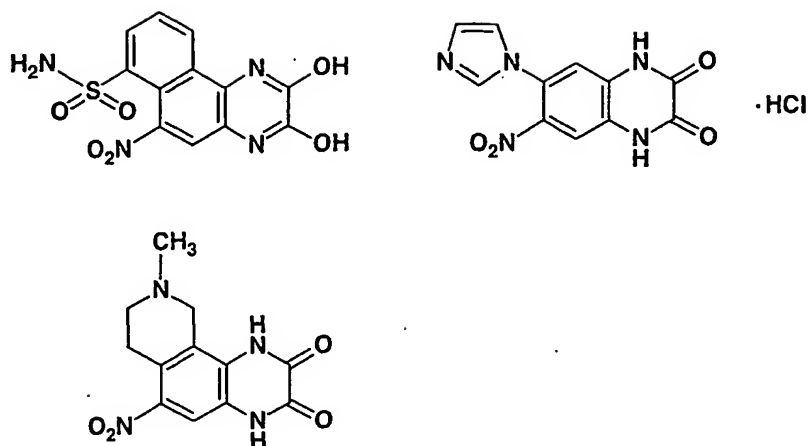


MPA受容体を構成するサブユニット GluR2 の抗体が見出されており

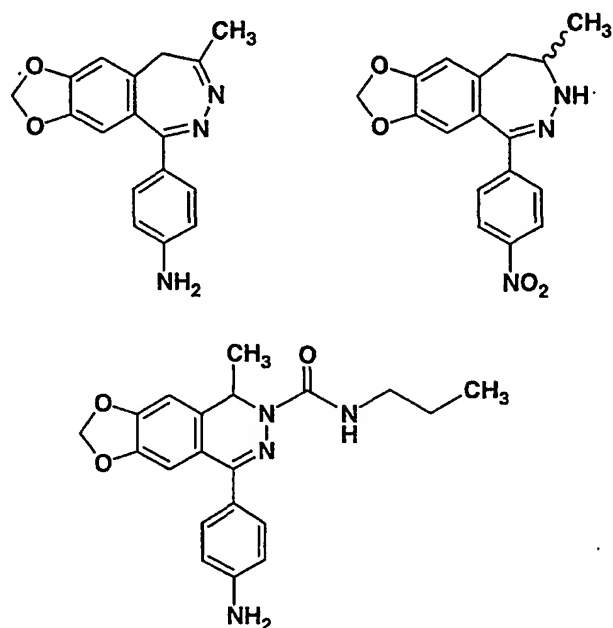
(Gahring, L.C., Neurology 1997, 48: 494-500)、オリブ橋小脳変性症とAMP A受容体との関連が示唆されている。てんかんに関連する報告として、AMP A受容体中に GluR2を構成できないマウスでは、AMP A受容体の $Ca^{2+}$ 透過性が増大し、発作を起こして死に至り易いとの報告がある(Brusa, R., Science 1995, 270: 1677-1680)。その他に、NBQX (2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ[f]キノキサリン、Sheardown et al., Science, 247, 571, 1990)をはじめとするAMP A受容体阻害化合物が、抗不安および抗痙攣作用を有するとの報告や(J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742, 1992, Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60: 119-124)、排尿障害、薬物乱用や痛み等とAMP A受容体/カニン酸受容体との関連についても報告がある(J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997, Neuroscience Letters, 268: 127-130, 1999)。

前記神経疾患の治療には、興奮性神経伝達物質受容体に対し拮抗作用を示す物質が有用であると期待することができる。現在、とりわけAMP A受容体やカニン酸受容体をはじめとする非NMDA受容体に拮抗作用を有する物質の有用性が期待されている。例えば、WO 00/01376には、グルタミン酸とAMP A受容体および/またはカニン酸受容体との相互作用を阻害する物質が、各種脱髄性疾患(例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎(ギラン-バレー症候群、等)、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎(デビック病)、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等;二次性脱髄性疾患としては例えばCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等)の治療に有用であるとの報告がある。AMP A受容体・カニン酸受容体に阻害作用を有する化合物としては、例えば以下の化合物について報告がある。

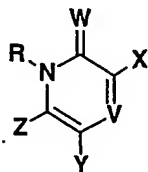
(1) 下記式で表わされる競合的AMP A受容体阻害化合物。



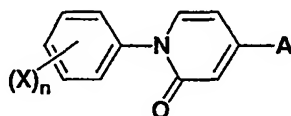
(2) 下記式で表わされる非競合的AMPA受容体阻害化合物。



一方、1,2-ジヒドロピリジン化合物として、WO 98/55480号公報において、GABA<sub>A</sub> αサブユニットのリガンドとしての式



〔式中、Rは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等を示す；Vは CH または N を示す；Wは O または S を示す；Xは無置換もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン等から選ばれる1以上の基で置換されたフェニル基または無置換もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>、ハロゲン等から選ばれる1以上の基で置換された芳香族複素基；Yは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、アリール基等を示す；Zはハロゲン、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、アリール基等を示す。〕で表される化合物またはその塩や、WO 00/07988号公報において、てんかんの治療に有用な式



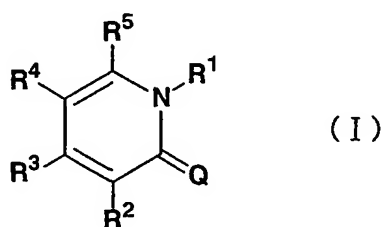
〔式中、nは0、1、2、3、4または5を示す；Xは水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基またはハロゲンを示す；Aはアミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-4</sub>ジアルキルアミノ基、モルフォリノ基、ピペリジノ基またはピロリジノ基を示す。〕で表わされる化合物等、従来からいくつか報告がなされているが、AMPA受容体・カイニン酸受容体との関連についてはまったく知られていない。

上記の如く、医薬として有用なAMPA受容体／カイニン酸受容体阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたAMPA受容体および／またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床

で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、かつ、医薬としても優れた神経保護作用を発揮し各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用なAMPA受容体および／またはカイニン酸受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

#### 発明の開示

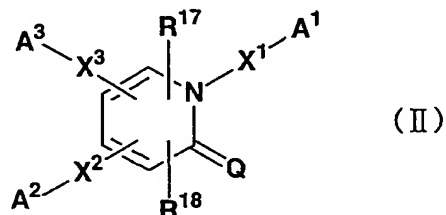
本発明者らは、上記事情に鑑み、精力的に研究を重ねた結果、式



〔式中、QはNH、OまたはSを示し； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または式-X-A〔式中、Xは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )-、-N( $R^7$ )-CO-、-CO-N( $R^8$ )-、-N( $R^9$ )-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N( $R^{10}$ )-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{11}$ )-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N( $R^{12}$ )-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{13}$ )-CO-N( $R^{14}$ )-または-N( $R^{15}$ )-CS-N( $R^{16}$ )-〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す〕を示し；Aはそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す〕で表わされる基を示す〔但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のうち3つの基は常

に同一または相異なって-X-Aを示し、残る2つの基は常に水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す]；但し、上記定義において、(1)QがOで、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子で、且つ、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がフェニル基である場合、(2)QがOで、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子で、且つ、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>がフェニル基である場合、並びに、(3)QがOで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素原子で、且つ、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がフェニル基である場合は除かれる。)で表わされる新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、該化合物またはその塩を製造するための優れた方法、並びに、該製造法における有用な製造中間体を見出すことに成功し、更に、予想外にも、前記化合物(I)もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたAMPA受容体拮抗作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(1)前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(2)前記(1)において式



〔式中、QはNH、OまたはSを示し；X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は同一または相異なって単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>7</sup>)-CO-、-CO-N(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>11</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>13</sup>)-CO-N(R<sup>14</sup>)-または-N(R<sup>15</sup>)-CS-N(R<sup>16</sup>)-〔式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1

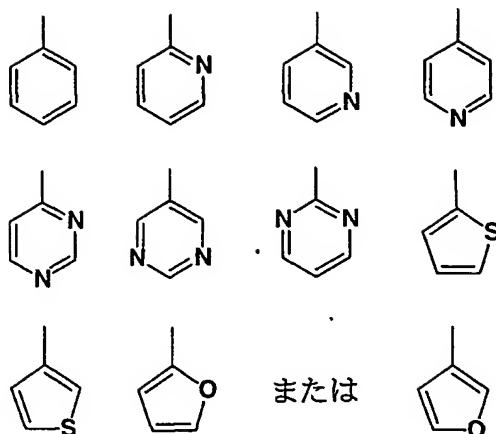
または2を示す]を示し;  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し;  $R^{17}$ および $R^{18}$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(3)前記(2)において $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が(1)単結合、(2)下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基もしくは $C_{2-6}$ アルキニレン基、(3)-O-、(4)-S-、(5)-CO-、(6)-SO-、(7)-SO<sub>2</sub>-、(8)-N( $R^6$ )-、(9)-N( $R^7$ )-CO-、(10)-CO-N( $R^8$ )-、(11)-N( $R^9$ )-CH<sub>2</sub>-、(12)-CH<sub>2</sub>-N( $R^{10}$ )-、(13)-CH<sub>2</sub>-CO-、(14)-CO-CH<sub>2</sub>-、(15)-N( $R^{11}$ )-S(O)<sub>m</sub>-、(16)-S(O)<sub>n</sub>-N( $R^{12}$ )-、(17)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、(18)-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、(19)-CH<sub>2</sub>-O-、(20)-O-CH<sub>2</sub>-、(21)-N( $R^{13}$ )-CO-N( $R^{14}$ )-または(22)-N( $R^{15}$ )-CS-N( $R^{16}$ )-[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、m、n、pおよびqは前記請求項1に記載の定義とそれぞれ同意義を示す]であり、 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が下記置換基群bから選ばれる1個以上の基で置換されていてよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物(<置換基群a>水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基からなる群; <置換基群b>(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトリル基、(4)ニトロ基、(5)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、N- $C_{2-6}$ アルケニル-N- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル

アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルボニルオキシ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基、(6) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基または $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、(7)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基および $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基または $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、(8) $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(11) $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(12) $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(13) $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、(14) $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、(15) $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていても

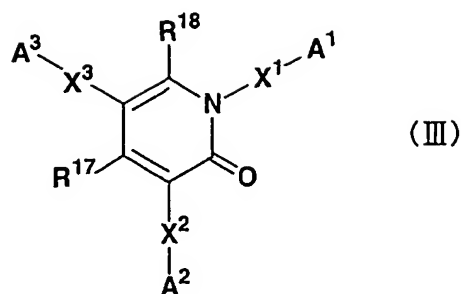
よい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(18)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、および、(20)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群)、

(4) 前記(2)において $A^1$ 、 $A^2$ および/または $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基または5乃至14員非芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(5) 前記(2)において $A^1$ 、 $A^2$ および/または $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(6) 前記(2)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(7) 前記(2)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式

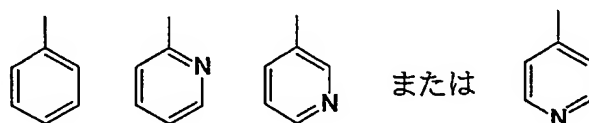




で表わされる基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(8) 前記(2)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基でそれぞれ置換されていてもよい化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(9) 前記(7)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ の置換基が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(10) 前記(1)または(2)においてQがOである化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(11) 前記(2)において $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が同一または相異なって単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{CO}-$ である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(12) 前記(2)において $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(13) 前記(2)において $R^{17}$ および $R^{18}$ が同一または相異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基または*iso*-プロピル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(14) 前記(2)において $R^{17}$ および $R^{18}$ が水素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(15) 前記(1)または(2)において式



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ はそれぞれ前記請求項2記載の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(16)前記(15)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(17)前記(15)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(18)前記(15)において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(19)前記(15)において $A^1$ 、 $A^2$ および/または $A^3$ の置換基の結合部位が、それぞれ、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ と結合する $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ 上の炭素原子の $\alpha$ 位である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(20)前記(15)にお

いて $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(21)前記(15)において $R^{17}$ および $R^{18}$ が水素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(22)前記(1)において化合物が  
 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[3-(5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-

(3-ホルミルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-シアノメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセチルアミノメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセトキシメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルチオフエニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ホルミルチオフエン-3-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ジエチルアミノメチルチオフエン-3-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-ベンジル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-フェニル-1-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1, 5-ジフェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(チオ

フェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-フルオロフェニル) - 1-フェニル  
- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-  
(チオフェン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-  
オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(3-フルフリル) - 1-フェニル  
- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-  
(2-フルフリル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
3-(2-クロロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-  
ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-メトキシカルボニルフェニル) -  
5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
3-フェニル-5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリ  
ジン-2-オン、3-(2-フルオロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1  
-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニ  
ル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒ  
ドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロ-3-ピリジル) - 5-(2-  
ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(4  
-メトキシ-3-ピリジル) - 5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-  
ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロ-3-ピリジル) - 5-  
(2-ピリジル) - 1-(3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジ  
ン-2-オン、3-(2-フルオロ-3-ピリジル) - 5-(2-ピリジル)  
- 1-(3-フルオロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3  
-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-フルオロフェ  
ニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)  
- 5-(2-ピリジル) - 1-(3-フルオロフェニル) - 1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) -  
1-(4-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-  
(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メトキシフェニ  
ル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-フェニル-5-(2-ピリ

ジル) - 1 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-ホルミルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-ホルミルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (チオフェン-3-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-フルフリル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-メトキシピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (ピリミジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-ベンジルオキシメチルピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-エチルチオピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-メトキシピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ

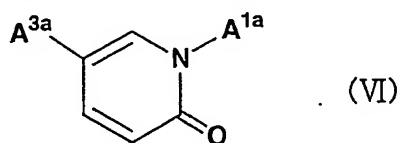
ン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-クロロ  
ピリジン-5-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シ  
アノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-フルオロピリジン-5-  
イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)  
-5-(2-ピリジル)-1-(2-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン、3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリ  
ジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)  
-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン  
-2-オン、3-(チオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-  
ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2, 6-ジメチ  
ルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒ  
ドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノチオフェン-3-イル)-5-(2-  
ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピ  
リジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)  
-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒド  
ロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)  
-1-(3-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン  
-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-  
ジメチルアミノプロピルオキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-  
オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ヒ  
ドロキシメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-  
シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-シアノメチルフェニ  
ル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-  
5-(2-ピリジル)-1-(2-シアノメチルフェニル)-1, 2-ジヒド  
ロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(6-ジエチルア  
ミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-  
オン、3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)

ー1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-ヒドロキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-[2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-チアゾイル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(4-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(3-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリミジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-アミノトルエン-4-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピペリジノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピロリジノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジイソプロピ

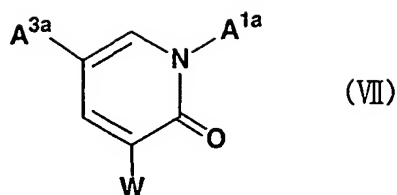


ルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピ  
 リジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 1 - [3 - (4-ピペリジ  
 ノブチル-1-オキシ) フェニル] - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒド  
 ロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 1 - (4-ニトロフェ  
 ニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-  
 フェニル-5 - (2-ピリジル) - 3 - (2-チアゾイル) - 1, 2-ジヒド  
 ロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 1 - (3-ピリジル)  
 - 5 - (2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2  
 -フルオロピリジン-3-イル) - 1-フェニル-5 - (2-ピリミジル) -  
 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノピリジン-3-イル)  
 - 1-フェニル-5 - (2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-  
 オン、3 - (2-シアノフェニル) - 1 - (3-ニトロフェニル) - 5 - (2  
 -ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-ニトロフ  
 ェニル) - 1-フェニル-5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン  
 -2-オン、3 - (2-ホルミルチオフェン-3-イル) - 5 - (2-ピリジ  
 ル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シア  
 ノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-ナフチル) - 1, 2-ジヒ  
 ドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル)  
 - 1 - (1-ナフチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、5 - (2-  
 アミノピリジン-6-イル) - 3 - (2-シアノフェニル) - 1-フェニル-  
 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、5 - (2-ブロモピリジン-6-イル)  
 - 3 - (2-シアノフェニル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-  
 2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-モルフォリノピリジン-  
 6-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2  
 -シアノフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシフェニル) - 5 - (2-ピリジル)  
 - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 1 -  
 [3 - (4-ピペリジノオキシ) ] フェニル-5 - (2-ピリジル) - 1, 2  
 -ジヒドロピリジン-2-オン、1 - [3 - (N-アセチルピペリジン-4-

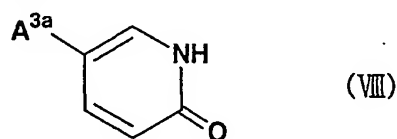
イル-オキシ) フェニル] - 3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジ  
 ル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) -  
 1 - {3 - [1 - (メタンスルフォニル) ピペリジン-4-イル-オキシ] フ  
 ェニル} - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1  
 - [3 - (N-メチルピペリジン-4-イル-オキシ) フェニル] - 3 - (2  
 -シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2  
 -オン、3 - (6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 5 - (2  
 -ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2  
 -シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-ニトロトルエン-4  
 -イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノチオフェ  
 ン-3-イル) - 5 - (2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピ  
 リジン-2-オン、3 - [2 - (5-オキサゾルイル) フェニル] - 1-フェ  
 ニル-5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - [2  
 - (5-オキサゾルイル) チオフェン-3-イル] - 1-フェニル-5 - (2  
 -ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、および、3 - [(2-  
 エトキシカルボニル) ビニルチオフェン-3-イル] - 5 - (2-ピリジル)  
 - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンから選ばれるいずれか  
 1つの化合物である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(23) 式



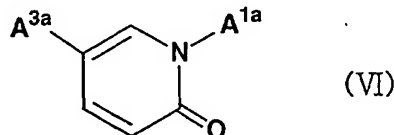
〔式中、A<sup>1a</sup>およびA<sup>3a</sup>はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有  
 していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環  
 式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付する  
 ことを特徴とする、式



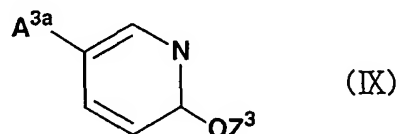
〔式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示し；Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(24)式



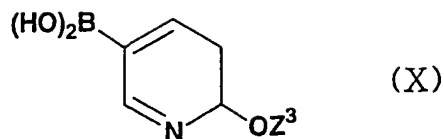
〔式中、 $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式



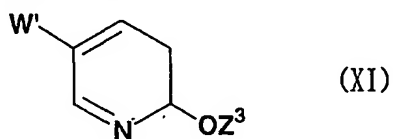
〔式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造方法、(25)式



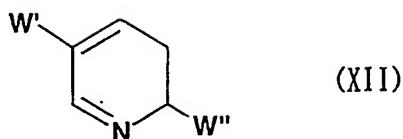
〔式中、 $A^{3a}$ は前記定義と同意義を示し； $Z^3$ はアルコール水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより製造した前記一般式(VIII)で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(24)記載の製造法、(26)式



〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ は前記定義と同意義を示し； $Z^1$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を、脱保護反応に付することにより、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (VIII) またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(27) 式



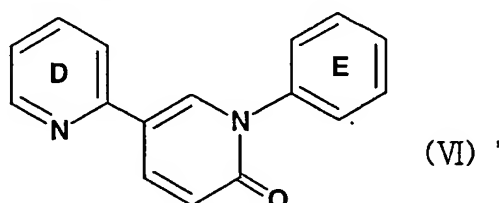
〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示し； $W'$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ および $Z^1$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(28) 式



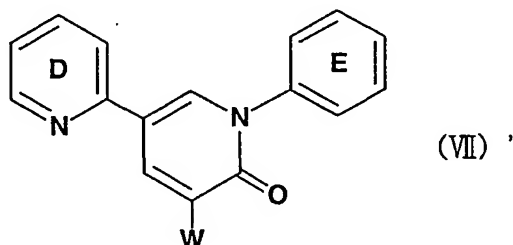
〔式中、W'およびW'' は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $Z^3OM$ 〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示し；Mはアルカリ金属原子を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式 (XI) で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ および $Z^1$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(29) 前記 (24) 乃至 (28) のいずれか1つに記載の製造法により製造した前記一般式 (VI) で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、前記 (23) 記載の製造法、(30) W が臭素原子またはヨウ素原子である前記 (23) または (29) 記載の製造法、(31) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1) N-ブロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2) N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である前記 (23) または (29) 記載の製造法、(32) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N, N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記 (23) または (29) 記載の製造法、(33)  $A^{1a}$ および $A^{3a}$ がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チ

エニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である(23)または(29)記載の製造法、(34)  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(24)乃至(28)のいずれか1項に記載の製造法、(35)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライドである前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(36)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(37)塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである前記(36)記載の製造法、(38)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を、N, N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(39)  $Z^3$  が  $C_{1-6}$  アルキル基またはアラルキル基である前記(25)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(40)化合物(IX)またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、前記(25)乃至(29)記載の製造法、(41)酸が塩酸である前記(40)記載の製造法、(42)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、前記(26)乃至(29)記載の製造法、(43)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、前記(26)乃至(29)記載の製造法、(44)塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである前記

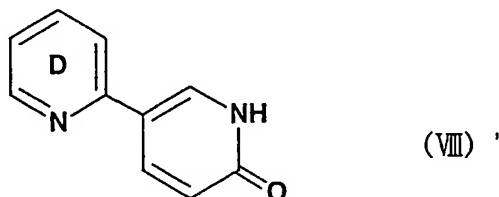
(43) 記載の製造法、(45) W'が臭素原子である前記(27)乃至(29)のいずれか1つに記載の製造法、(46) 化合物(XI) またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、*n*-ブチルリチウムである、前記(27)乃至(29) 記載の製造法、(47) W' およびW'' が臭素原子である前記(28)または(29) 記載の製造法、(48) 式Z<sup>3</sup>OMで表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである前記(28)または(29) 記載の製造法、(49) 式



〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し；E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式

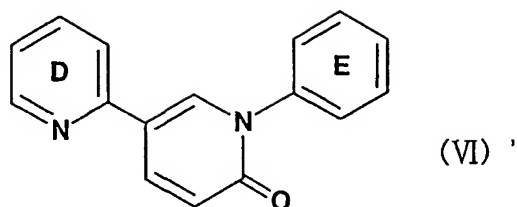


〔式中、D環、E環およびWはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(50) 式

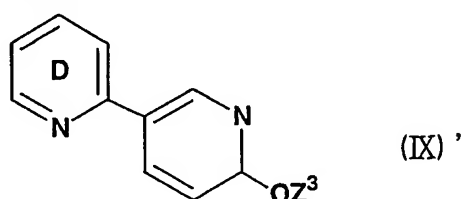


〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式PhB(OH)<sub>2</sub>〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリング

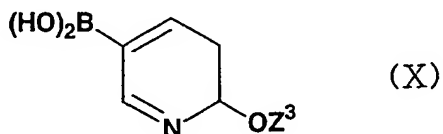
させることを特徴とする、式



〔式中、D環およびE環はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(51)式

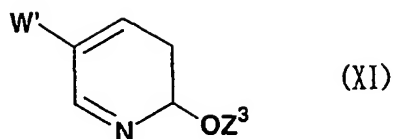


〔式中、B環およびZ³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより製造した、前記一般式(VIII)'で表わされる化合物またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(50)記載の製造法、前記(52)式

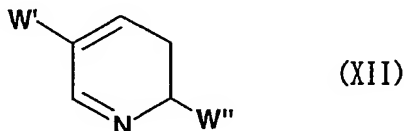


〔式中、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した、前記一般式(IX)'で表わされる化合物またはその塩を、脱保護反応に付することにより、前記一般式(VIII)'で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物(VIII)'またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(50)記載の製造法、(53)式





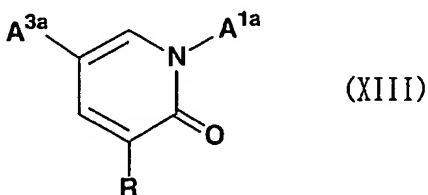
〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示し； $W'$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、置換基を有していてもよい 2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) 'またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) 'と、式  $PhB(OH)_2$ 〔式中、 $Ph$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする前記 (50) 記載の製造法、(54) 式



〔式中、 $W'$ および $W''$ は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式  $Z^3OM$ 〔式中、 $Z^3$ および $M$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式 (XI) で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、置換基を有していてもよい 2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) 'またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) 'と、式  $PhB(OH)_2$ 〔式中、 $Ph$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロ

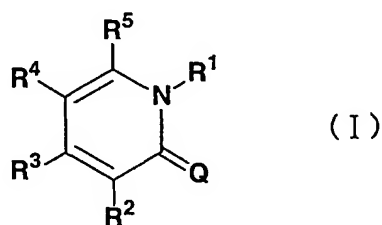
ン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする前記 (50) 記載の製造法、(55) 前記 (29) 乃至 (32) のいずれか1つに記載の製造法により製造した前記一般式 (VI) 'で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、前記 (25) 記載の製造法、(56) Wが臭素原子またはヨウ素原子である前記 (49) または (55) 記載の製造法、(57) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1)N-ブロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2)N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である前記 (49) または (55) 記載の製造法、(58) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N, N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記 (49) または (55) 記載の製造法、(59)  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記 (49) または (55) 記載の製造法、(60)  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記 (50) 乃至 (54) のいずれか1つに記載の製造法、(61) 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス [ (N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II) ] クロライドである前記 (50) 乃至 (55) のいずれか1つに記載の製造法、(62) 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、前記 (50) 乃至 (55) のいずれか1つに記載の製造法、(63) 塩基がトリ

エチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである前記（６２）記載の製造法、（６４）化合物（VIII）またはその塩を用いるカップリング反応を、N，N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記（５０）乃至（５５）のいずれか１つに記載の製造法、（６５） $Z^3$ が $C_{1-6}$ アルキル基またはアラルキル基である前記（５１）乃至（５５）のいずれか１つに記載の製造法、（６６）化合物（IX）またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、前記（５１）乃至（５５）記載の製造法、（６７）酸が塩酸である前記（６６）記載の製造法、前記（６８）化合物（X）またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、前記（５２）乃至（５５）記載の製造法、（６９）化合物（X）またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、前記（５２）乃至（５５）記載の製造法、（７０）塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである前記（６９）記載の製造法、（７１） $W'$ が臭素原子である前記（５３）乃至（５５）のいずれか１つに記載の製造法、（７２）化合物（XI）またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、*n*-ブチルリチウムである、前記（５３）乃至（５５）記載の製造法、（７３） $W'$  および $W''$ が臭素原子である前記（５４）または（５５）記載の製造法、前記（７４）式 $Z^3OM$ で表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである前記（５４）または（５５）記載の製造法、（７５）置換基を有していてもよい２-ハロゲノピリジンが、置換基を有していてもよい２-ブロモピリジンである、前記（５２）乃至（５５）のいずれか１つに記載の製造法、（７６）式



〔式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有

していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。）で表わされる化合物またはその塩、(77)  $A^{1a}$ および $A^{3a}$ がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(76)記載の化合物またはその塩、(78)  $A^{1a}$ および $A^{3a}$ がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基またはフリル基である前記(76)記載の化合物またはその塩、(79) Rが水素原子または臭素原子である前記(76)記載の化合物またはその塩、(80) 式



〔式中、QはNH、OまたはSを示し； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または式-X-A〔式中、Xは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )-、-N( $R^7$ )-CO-、-CO-N( $R^8$ )-、-N( $R^9$ )-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N( $R^{10}$ )-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{11}$ )-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N( $R^{12}$ )-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{13}$ )-CO-N( $R^{14}$ )-または-N( $R^{15}$ )-CS-N( $R^{16}$ )-〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基

または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し； $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ はそれぞれ独立に整数0、1または2を示す]を示し； $A$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す]で表わされる基を示す；但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のうち3つの基は常に同一または相異なって $-X-A$ を示し、残る2つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物、(81)  $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸（以下、「AMPA」という。）受容体および／またはカニン酸受容体の阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(82) AMPA受容体阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(83) カニン酸受容体阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(84) AMPA受容体またはカニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(85) カニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(86) 急性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(87) 脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低血糖による神経障害の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(88) 慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(89) アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(90) てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(91) 感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(92) 感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である前記(91)記載の医薬組

成物、(93)脱髄性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(94)脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である前記(93)記載の医薬組成物、(95)二次性脱髄性疾患がCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である前記(94)記載の医薬組成物、等に関する。

本発明は、上記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患を予防または治療する方法を提供する。

本発明は、上記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物をAMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤を製造するために用いる用途を提供する。

本発明における「AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患」とは、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状、または脱髄性疾患を含む。

#### 発明の詳細な説明

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「急性神経変性疾患」としては、例えば脳血管障害急性

期（例えばくも膜下出血、脳梗塞、等）、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、等があげられ、「慢性神経変性疾患」としては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、等があげられ、「感染性脳脊髄炎」としては、例えばH I V性脳脊髄炎があげられ、「脱髄性疾患」としては、例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、パロ病、H I V性ミエロパシー、H T L V性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等があげられ、前記「二次性脱髄性疾患」としては、例えばC N Sエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等があげられる。

本願明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合両者を包む意味で用いられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物（I）またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物（I）が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物（I）またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、

塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の



アルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*so-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*so-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i*so-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された $C_{3-8}$ シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン

−1−イル、シクロプロペン−3−イル、シクロブテン−1−イル、シクロブテン−3−イル、1, 3−シクロブタジエン−1−イル、シクロペンテン−1−イル、シクロペンテン−3−イル、シクロペンテン−4−イル、1, 3−シクロペンタジエン−1−イル、1, 3−シクロペンタジエン−2−イル、1, 3−シクロペンタジエン−5−イル、シクロヘキセン−1−イル、シクロヘキセン−3−イル、シクロヘキセン−4−イル、1, 3−シクロヘキサジエン−1−イル、1, 3−シクロヘキサジエン−2−イル、1, 3−シクロヘキサジエン−5−イル、1, 4−シクロヘキサジエン−3−イル、1, 4−シクロヘキサジエン−1−イル、シクロヘプテン−1−イル、シクロヘプテン−3−イル、シクロヘプテン−4−イル、シクロヘプテン−5−イル、1, 3−シクロヘプテン−2−イル、1, 3−シクロヘプテン−1−イル、1, 3−シクロヘプタジエン−5−イル、1, 3−シクロヘプタジエン−6−イル、1, 4−シクロヘプタジエン−3−イル、1, 4−シクロヘプタジエン−2−イル、1, 4−シクロヘプタジエン−1−イル、1, 4−シクロヘプタジエン−6−イル、1, 3, 5−シクロヘプタトリエン−3−イル、1, 3, 5−シクロヘプタトリエン−2−イル、1, 3, 5−シクロヘプタトリエン−1−イル、1, 3, 5−シクロヘプタトリエン−7−イル、シクロオクテン−1−イル、シクロオクテン−3−イル、シクロオクテン−4−イル、シクロオクテン−5−イル、1, 3−シクロオクタジエン−2−イル、1, 3−シクロオクタジエン−1−イル、1, 3−シクロオクタジエン−5−イル、1, 3−シクロオクタジエン−6−イル、1, 4−シクロオクタジエン−3−イル、1, 4−シクロオクタジエン−2−イル、1, 4−シクロオクタジエン−1−イル、1, 4−シクロオクタジエン−6−イル、1, 4−シクロオクタジエン−7−イル、1, 5−シクロオクタジエン−3−イル、1, 5−シクロオクタジエン−2−イル、1, 3, 5−シクロオクタトリエン−3−イル、1, 3, 5−シクロオクタトリエン−2−イル、1, 3, 5−シクロオクタトリエン−1−イル、1, 3, 5−シクロオクタトリエン−7−イル、1, 3, 6−シクロオクタトリエン−2−イル、1, 3, 6−シクロオクタトリエン−1−イル、1, 3, 6−シクロオ

クタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

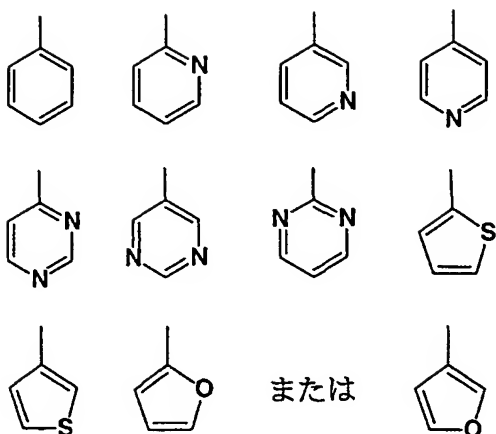
本願明細書において用いる「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」および「アリール基」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」および「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリ

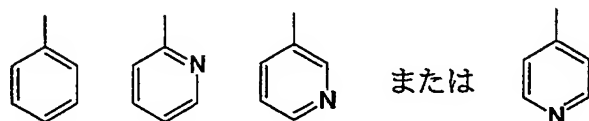
ル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書中、前記式(I)においてA、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>で示される基は、それぞれ独立に置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、各基はそれぞれ前記定義と同意義を有す。A、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>における好適な基は特に限定されないが、より好適な基をあげると、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルフォリニル基、等があげられ、更に好適な基としては、それぞれ置換基を有して

いてもよい式



で表わされる基、等であり、最も好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基、等である。

前記式 (I) 中、A、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>で示される基の「置換基」における好適な基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、等の基や、それぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルチオ基、アミノ基、置換されたカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルスルホニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルスルフィニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、アラルキル基、ヘテロアリーラルアルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリーラルアルキルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環基、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素基、5乃至14員芳香族複素環基、等があげられる。

前記「ハロゲン原子」における好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭

素原子、ヨウ素原子、等があげられ、より好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子があげられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $i$ -ペンチル基、ネオペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等があげられる。また、「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基（例えば、フェニル基、等）、5乃至14員芳香族複素環式基（例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、等）、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、TBDMSオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニルアミノ基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカル

ポニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルボニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルバモイル基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、 $i$ -プロポキシ基、 $sec$ -プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、 $iso$ -ブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 $n$ -ペントキシ基、 $iso$ -ペントキシ基、 $sec$ -ペントキシ基、 $tert$ -ペントキシ基、 $n$ -ヘキソキシ基、 $iso$ -ヘキソキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基」における好適な例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基」における好適な例としては、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、等があげられる。また、「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、水酸基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基」、「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基」および「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$

アルキニルチオ基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基およびニトロ基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、 $i$ -プロピルチオ基、 $n$ -ブチルチオ基、 $i$ -ブチルチオ基、 $tert$ -ブチルチオ基、 $n$ -ペンチルチオ基、 $i$ -ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、 $n$ -ヘキシルチオ基、等）、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基（例えば、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、等）、及び、 $C_{2-6}$ アルキニルチオ基（例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、等）があげられる。

前記「置換されたカルボニル基」における好適な例をあげると、式-CO-W〔式中のWの例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ（ $C_{2-6}$ アルケニル）アミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ（ $C_{2-6}$ アルキニル）アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、等）があげられる。〕で表わされる基があげられる。

前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」の例としては、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1または2個の基があげられ、該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、



C<sub>2-6</sub>アルキニルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル基およびC<sub>2-6</sub>アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、iso-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、iso-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、iso-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、2-エチルプロピルアミノ基、1-メチル-2-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ(n-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(i-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(n-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(i-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(tert-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(n-ペンチル)アミノ基、N, N-ジ(i-ペンチル)アミノ基、N, N-ジ(ネオペンチル)アミノ基、N, N-ジ(n-ヘキシル)アミノ基、N, N-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、N, N-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-(n-プロピル)アミノ基、N-メチル-N-(i-プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1-プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル)アミノ基、(1-ブテン-2-イル)アミノ基、(1-ブテン-3-イル)アミノ基、(2-ブテン-1-イル)アミノ基、(2-ブテン-2-イル)アミノ基、N, N-ジビニルアミノ基、N, N-ジアリルアミノ基、N, N-ジ(1-プロペニル)アミノ基、N, N-イソプロペニルアミノ基、

N-ビニル-N-アリルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基、2-プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-(1-プロピル)アミノ基、N, N-(2-プロピル)アミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、iso-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、iso-プロペニルスルホニルアミノ基、iso-ペンテニルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、iso-プロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、iso-プロペニルカルボニルアミノ基、iso-ペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、等があげられる。

前記「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルスルフィニル基」および「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニルスルフィニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、iso-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、iso-プロペニルスルホニル基、iso-ペンテニルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、iso-プロピルスルフィニル基、n-

ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、iso-プロペニルスルフィニル基、iso-ペンテニルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、等があげられる。

前記「アラルキル基」および「ヘテロアリーラルキル基」における好適な例をあげると、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基、等が、前記「アラルキルオキシ基」における好適な例としては、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、等が、前記「ヘテロアリーラルキルオキシ基」における好適な例としては、ピリジルメチルオキシ基、ピラジニルメチルオキシ基、ピリミジニルメチルオキシ基、ピロリルメチルオキシ基、イミダゾリルメチルオキシ基、ピラゾリルメチルオキシ基、キノリルメチルオキシ基、イソキノリルメチルオキシ基、フルフリルオキシ基、チエニルメチルオキシ基、チアゾリルメチルオキシ基、等がそれぞれあげられる。

前記「置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」および「置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、iso-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、iso-ペントキシ基、sec-ペントキシ基、tert-ペントキシ基、n-ヘキソキシ基、等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、アラルキル基（例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等）、等から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロ

ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプタニル基、等) および $C_{3-8}$ シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、等)があげられる。

前記「置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」および「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における「5乃至14員非芳香族複素環式基」、「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」および「5乃至14員芳香族複素環式基」の好適な例は特に限定されないが、より好適な「5乃至14員非芳香族複素環式基」としてはピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、等が、より好適な「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」としてはフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、等が、より好適な「5乃至14員芳香族複素環式基」としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、ジオキシニル基、等が、それぞれあげられる。また「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等)、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、*i*-ペントキシ基、*sec*-ペントキシ基、*tert*-ペントキシ

基、 $n$ -ヘキソキシ基、等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基(例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等)、アラルキル基(例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等)等から選ばれる1個以上の基があげられる。また、置換基を有していてもよいアミノ基、環状アミノ基、アルコキシアミノ基も前記置換基として好適である。

前記式(I)において、QはNH、OまたはSを示し、好適にはOである。

本願明細書においてX、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ で示される基は、同一または相異なる単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ または $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ 〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し； $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ はそれぞれ独立に整数0、1または2を示す。〕を示す。

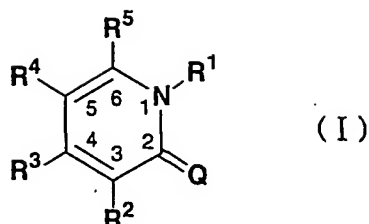
前記「 $C_{1-6}$ アルキレン基」における特に好ましい基は、炭素数1乃至3個のアルキレン基であり、例えば $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、等があげられる。前記「 $C_{2-6}$ アルケニレン基」における特に好ましい基は炭素数2又は3個のアルケニレン基であり、例えば $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、等があげられる。前記「 $C_{2-6}$ アルキニレン基」における特に好ましい基は炭素数2又は3個のアルキニレン基であり、例えば $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、等があげられる。また、X、 $X^1$ 、 $X^2$ および

$X^3$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基」、「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基」または「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基」における当該置換基の好ましい例としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、等）、水酸基、ニトリル基、ニトロ基、等があげられる。

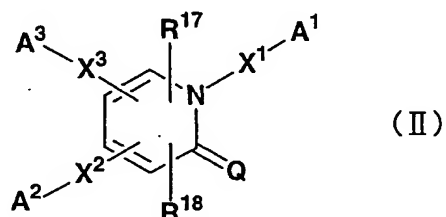
前記 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ で表わされる基における好ましい「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、等があげられ、好ましい「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、等があげられる。

前記式(I)において、 $X$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ における好ましい基としては、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(OH)-$ 、 $-CH=CH-CH(CN)-$ 、 $-CH(OH)-CH=CH-$ 、 $-CH(CN)-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、等があげられ、より好ましい基としては単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、等があげられ、更に好ましくは単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CO-$ であり、最も好ましくは単結合である。

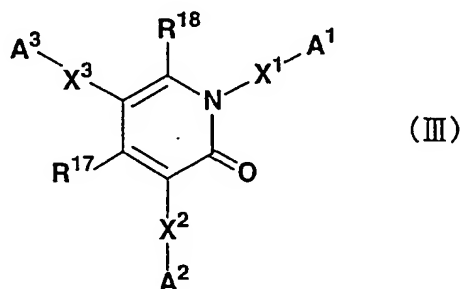
本発明にかかる式



〔式中、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物における好適な態様は特に限定されないが、その中でも好適な態様をあげると、R<sup>1</sup>（即ち、ピリドン環の1位）が式-X-A〔XおよびAは前記定義と同義〕で表わされる基で、残るR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>のうちの2つが式-X-A〔XおよびAは前記定義と同義〕で表わされる基で、且つ、他の2つが水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、即ち、式

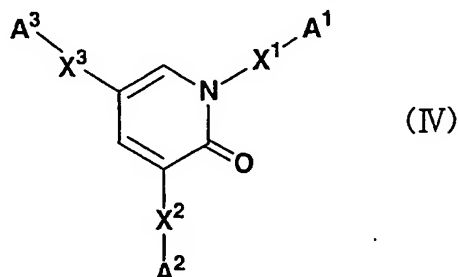


〔式中、Q、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。より好適な態様をあげると、前記式(II)においてQが酸素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、即ち、式

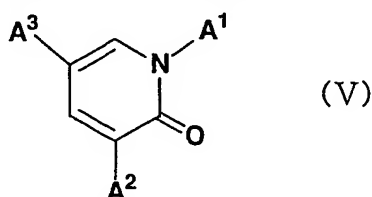


〔式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>はそれぞれ前記の定

義と同意義を有する。) で表わされるピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。更に好ましい態様をあげると、前記式 (III) において  $R^{17}$  および  $R^{18}$  が水素原子である化合物、即ち、式



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる 1, 3, 5-置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。最も好ましい態様をあげると、前記式 (IV) において、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が単結合である化合物、即ち、式



〔式中、 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる 1, 3, 5-置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ における好適な基は、前記例示のとおりである。

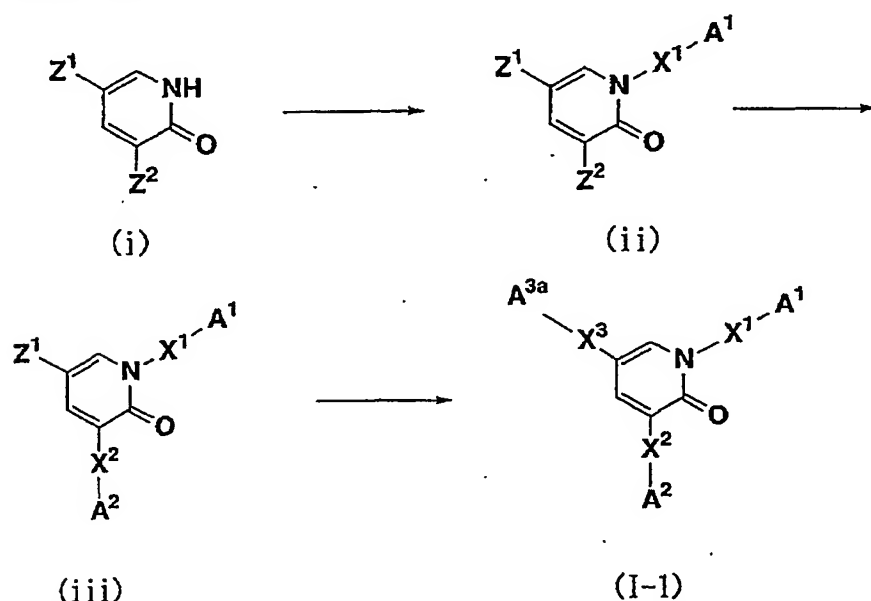
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、



四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

### 製造方法 1

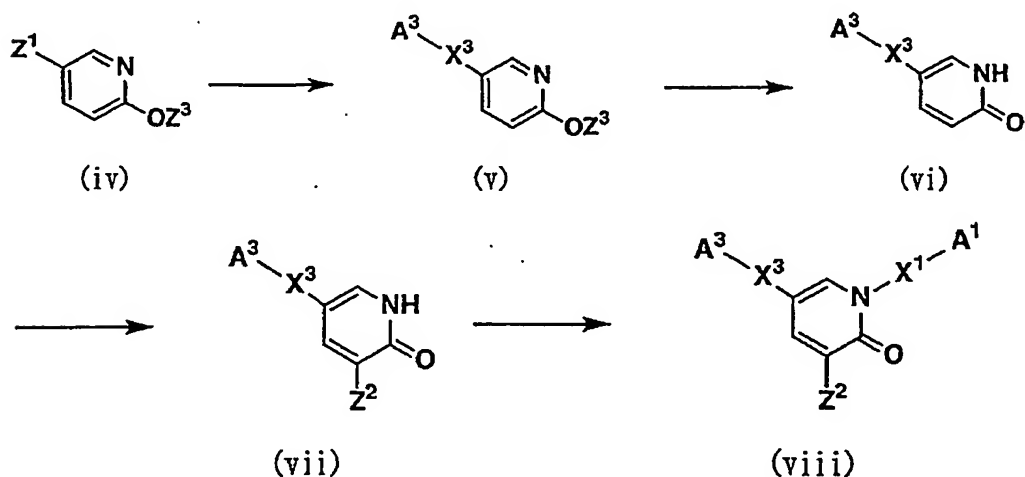


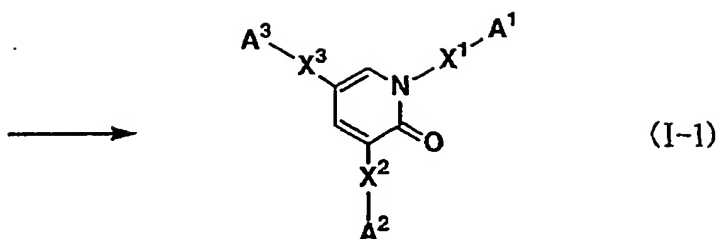
式中、 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、 $Z^1$ および $Z^2$ は同一または相異なるハロゲン原子を、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は前記定義と同意義をそれぞれ示し、本製造法において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。上記製造方法1は、置換基 $Z^1$ および $Z^2$ を有するピリドン誘導体に $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ を導入して本発明にかかる化合物（I-1）を製造する方法である。即ち、本発明にかかる化合物（I-1）は、置換基 $Z^1$ および $Z^2$ を有するピリドン化合物(i)とアリアルポ

ロン酸誘導体を銅化合物を用いたカップリング反応に供して化合物(ii)とした後、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応を、好ましくはパラジウム触媒を用いてアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とカップリング反応をさせて、化合物(ii)に $A^2$ および $A^3$ を導入することにより製造することができる。化合物(ii)を製造する反応において使用する好ましいアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^1$ に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス〔(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。化合物(i)から(ii)を製造する反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、通常、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。化合物(ii)に $A^2$ および $A^3$ を導入して化合物(I-1)を製造する反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には置換されていてもよい置換されていてもよいフェニルスズ誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸

誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^2$ または $A^3$ に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体がある。化合物(ii)に $A^2$ および $A^3$ を導入して化合物(I-1)を製造する反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は通常特に限定されないが、好ましくはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等があげられる。反応温度は得に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160℃である。その他にも、本発明にかかる化合物(I-1)は、 $A^1$ 、 $A^2$ 導入後のピリドン化合物(iii)を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やすず化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより製造することもできる。

## 製造方法2





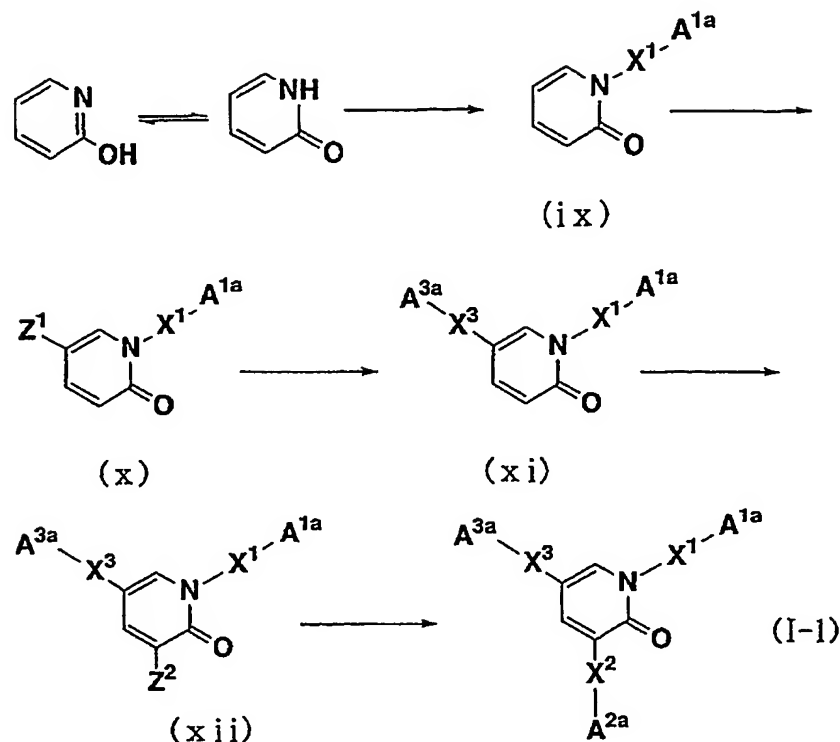
式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ は前記定義と同意義を、 $Z^3$ はアルコール水酸基の保護基（例えば $C_{1-6}$ アルキル基、ベンジル基、等）をそれぞれ示し、本製造法において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物（I-1）は、置換基 $Z^1$ および $-OZ^3$ を有するピリジン化合物(iv)に $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ を導入することにより製造することもできる。化合物(iv)に $A^3$ を導入して化合物(v)を製造する反応は、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくは化合物(iv)をアリールスズ誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールスズ誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、置換されていてもよいフェニルスズ誘導体、置換されていてもよい複素環スズ誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^3$ に対応する基をアリール基として有するアリールスズ誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒も、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は

操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等がである。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160℃である。 $Z^3$ を脱保護してピリドン化合物(vi)を製造する反応は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、代表的な方法として、例えば *Protecting groups in organic synthesis 2<sup>nd</sup> Edition*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。化合物(vi)に置換基 $Z^2$ を導入して化合物(vii)を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスクシイミド等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド等のヨウ素化剤等である。化合物(viii)は、化合物(vii)とアリールボロン酸誘導体とを銅化合物を用いたカップリング反応に供することによって $A^1$ を導入し、製造することができる。使用するアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^1$ に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には通常特に限定されず、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、

さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得ることができる。本発明にかかる化合物（I-1）を製造する最終工程は、化合物(viii)を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供して、化合物(viii)にA<sup>2</sup>を導入することにより行うことができる。使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA<sup>2</sup>に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。製造方法2に掲げた(viii)から（I-1）を製造する一連の反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160℃である。その他にも、本発明にかかる化合物（I-1）は、A<sup>1a</sup>導入後のピリドン化合物(viii)を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やすず化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリ

ング反応に供することにより製造することもできる。

### 製造方法3



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は前記定義と同意義を示し、本製造法においてA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物(I-1)は、2-ヒドロキシピリジンにA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>を導入することにより製造することもできる。化合物(ix)を製造する反応は、アリールポロン酸誘導体を銅化合物を用いたカップリング反応、ハロゲン化アリール誘導体とのウルマン反応あるいはハロゲン化アリール誘導体に対する置換反応に供することによって2-ヒドロキシピリジンにA<sup>1</sup>を導入し、製造することができる。カップリング反応において使用するアリールポロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルポロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ポロン酸誘導体等、導入するA<sup>1</sup>に対応する基

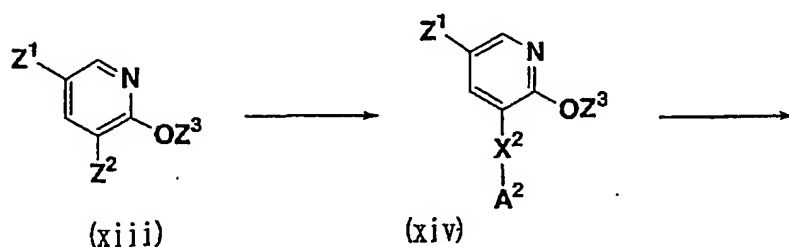
をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス[ (N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II) ] クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得ることができる。ウルマン反応は、通常、特に限定されないが炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいは酢酸ナトリウム等の塩基存在下、銅あるいはヨウ化銅、塩化銅、臭化銅等の銅化合物を用い、60ないし加熱還流下、好ましくは100ないし200℃で行う。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラリン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等である。ハロゲン化アリール誘導体との置換反応は、特に限定されないが炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシドあるいはカリウムブトキシド等の塩基を用い、テトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中、氷冷ないし加熱還流下、好ましくは室温ないし60℃で行う。化合物(ix)に置換基Z<sup>1</sup>を導入して化合物(x)を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスクシイミド等のブロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド等のヨウ素化剤等である。化合物(x)にA<sup>3</sup>を導入して化合物(xi)を製造する反応は、化合物

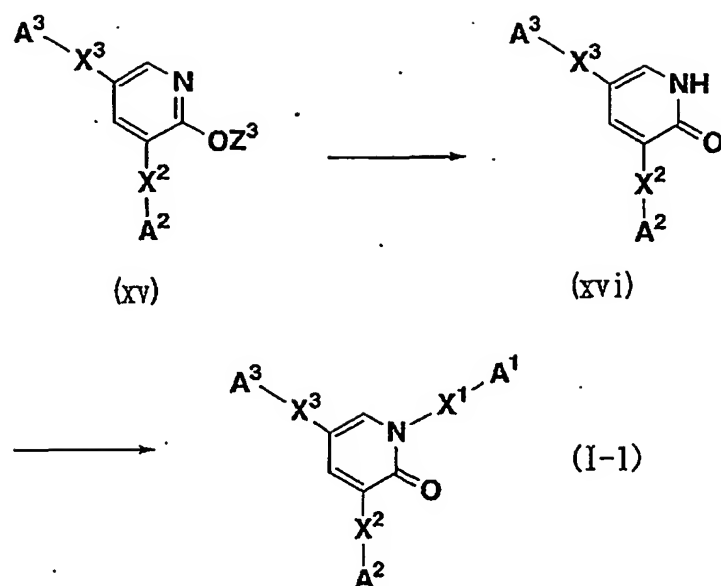


(x)を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA<sup>3</sup>に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160℃である。化合物(xi)に置換基Z<sup>2</sup>を導入して化合物(xii)を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-プロモスクシイミド等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド等のヨウ素化剤等である。本発明にかかる化合物(I-1)を製造する最終工程は、化合物(xii)を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用い

たカップリング反応に供して、化合物(xii)に $A^2$ を導入することにより行うことができる。使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^{2a}$ に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、通常、用いる溶媒は特に限定されないが、好ましくはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160℃である。その他にも、本発明にかかる化合物(I-1)は、化合物(xii)を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やすず化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより製造することもできる。

#### 製造方法4





式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ は前記定義とそれぞれ同意義を示し、本製造法において $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物(I-1)は、置換基 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $-OZ^3$ を有するピリジン化合物(xiii)に $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ を導入することにより製造することもできる。化合物(xiii)に $A^2$ を導入して化合物(xiv)を製造する反応は、化合物(xiii)を遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する $A^2$ に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボ

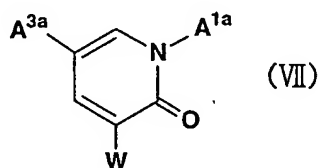
ロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160℃である。化合物(xiv)にA<sup>3</sup>を導入して化合物(xv)を製造する反応は、化合物(xiv)を遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、好適には置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA<sup>3</sup>に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが

好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160℃である。Z<sup>3</sup>を脱保護してピリドン化合物(xvi)を製造する反応は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、代表的な方法として、例えば

Protecting groups in organic synthesis 2<sup>nd</sup> Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。本発明にかかる化合物(I-1)を製造する最終工程は、化合物(xvi)とアリールボロン酸誘導体とを銅化合物を用いたカップリング反応、ハロゲン化アリール誘導体とのウルマン反応あるいはハロゲン化アリール誘導体に対する置換反応に供することによってA<sup>1</sup>を導入し、製造することができる。使用するアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA<sup>1</sup>に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ-μ-ヒドロキソビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。ウルマン反応は通常特に限定されないが炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいは酢酸ナトリウム

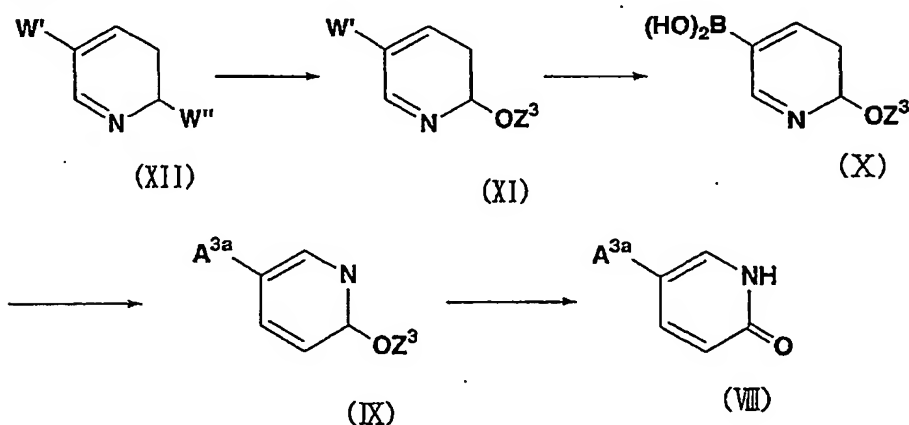
等の塩基存在下、銅あるいはヨウ化銅、塩化銅、臭化銅等の銅化合物を用い、60℃から加熱還流下、好ましくは100乃至200℃で行う。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラリン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等である。ハロゲン化アリール誘導体との置換反応は、特に限定されないが炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシドあるいはカリウムブトキシド等の塩基を用い、テトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中、氷冷ないし加熱還流下、好ましくは室温乃至60℃で行う。

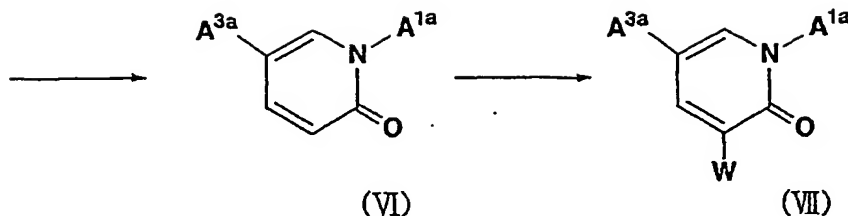
前記製造法において、式



〔式中、A<sup>1a</sup>およびA<sup>3a</sup>〕で表わされる製造中間体は、以下の方法（製造方法5）でも製造することができる。

#### 製造方法5





上記式中のW、W'およびW''は同一または相異なるハロゲン原子を示し、最も好適な原子は臭素原子である。

化合物(XII)は、公知の方法またはこれに準じた方法に従って容易に製造できるほか、市販物質として容易に入手することができる。化合物(XII)から化合物(XI)を製造する工程は、化合物(XII)と、式 $Z^3OM$ 〔Mはアルカリ金属原子を示す〕で表わされる塩基をを反応させる工程である。該塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムアルコキシドで、特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、等が好ましい。かかる場合、使用するアルコキシドに対応するアルコール中で反応に付するのが好ましく、例えばナトリウムメトキシドを用いる場合はメタノール中で、ナトリウムエトキシドを用いる場合は、等が好ましい。

化合物(XI)から化合物(X)を製造する工程は、化合物(XI)と、トリメトキシボランを塩基存在化で反応させる工程である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはn-ブチルリチウム、等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、等のエーテル類である。塩基としてn-ブチルリチウムを用いる場合は、定法に従い、塩酸等の酸で反応を終了させることができる。

化合物(x)から化合物(IX)を製造する工程は、化合物(X)と、導入する置換基 $A^{3a}$ に対応するハロゲノアリールまたはハロゲノヘテロアリールを、塩基およびパラジウム触媒存在化でカップリング反応に付し、化合物(IX)を製造する工程である。用いるパラジウム触媒は、特に限定されないが、好適な例をあげる

と、酢酸パラジウム／トリフェニルホスフィン触媒、等があげられる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等である。また、本工程は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等がである。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160℃である。

化合物(IX)から化合物(VIII)を製造する工程は、化合物(IX)のZ<sup>3</sup>を脱保護反応に付する工程である。本工程は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、例えば化合物(IX)を酸（好適には塩酸、等）の存在化にて加熱還流する方法があげられ、その他、代表的な方法として、例えば *Protecting groups in organic synthesis 2<sup>nd</sup> Edition*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。

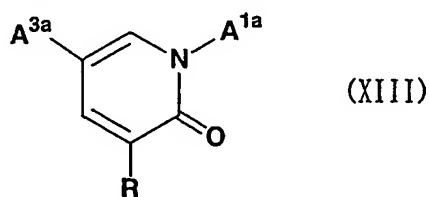
化合物(VIII)から化合物(VI)を製造する工程は、化合物(VIII)と、式A<sup>1a</sup>B(OH)<sub>2</sub>で表わされるアリールボロン酸誘導体を、銅化合物を用いたカップリング反応に付することによりA<sup>1a</sup>を導入する工程である。使用するアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA<sup>1a</sup>に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には通常特に限定されず、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジμ-ヒドロキソビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、



使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得ることができる。

化合物(VI)から化合物(VII)を製造する工程は、化合物(VI)を、ハロゲン化反応に付する工程である。該ハロゲン化反応は、通常、公知のハロゲン化法により行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスクシイミド、等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド、等のヨウ素化剤、等である。

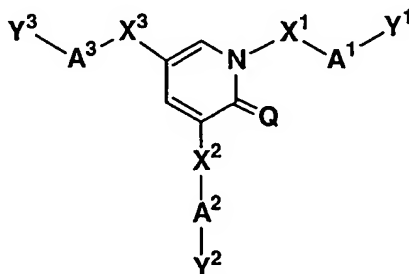
前記製造法5によれば、製造中間体(VI)および(VII)を高収率で製造することができる。また、当該製造法によって本発明にかかる化合物の製造中間体を製造すれば、最終生成物への銅化合物の混入を容易に防ぐことができ、安全性（毒性、等）の点を満足する本発明化合物を提供することができる。従って、当該製造法は、実験的にも工業的にも、収率および安全性の点において、極めて優れた製造法である。式



〔式中、A<sup>1a</sup>およびA<sup>3a</sup>はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。〕で表わされる新規な化合物またはその塩は、本発明にかかる化合物(I)またはその塩の製造における製造中間体として有用である。前記式(XIII)において、A<sup>1a</sup>およびA<sup>3a</sup>における好適な例をあげると、同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジ

ル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、等があげられ、より好適な例としては、同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基、フリル基、等である。また、Rにおける特に好適な例としては、水素原子又は臭素原子である。

式



〔式中、Q、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は前記定義に同意義を、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびY<sup>3</sup>は同一または相異なる置換基をそれぞれ示し、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>における最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。〕で表される本発明にかかる化合物におけるA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>上の置換基は種々の反応により変換することができる。その代表的な方法は、例えば以下の如くである。即ち、1) Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>および／またはY<sup>3</sup>がニトロ基の場合、ニトロ基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば還元反応によりアミン誘導体に変換する方法があげられる。還元条件は、通常特に限定されないが、好ましい条件としては鉄、亜鉛またはすずを酸性条件にて作用させる方法、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、プラチナあるいはそれらの錯体を触媒とする水素添加法等があげられる。本還元反応により生じたアミン誘導体を用いれば、さらにアミド化合物、カルバメート化合物、スルホンアミド化合物、ハロゲン化合物、置換アミン化合物等に容易に変換することができる。2) Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>および／またはY<sup>3</sup>がアルコキシ基の場合、アルコキシ基からの官能基変換としては、例えば脱保護によりアルコール

誘導体に変換方法があげられる。本法により生じたアルコール誘導体は、さらにカルボン誘導体との脱水縮合や酸クロライドとの反応によりエステル化合物に変換することができるし、光延反応やハロゲン化合物との縮合反応によりエーテル化合物等に容易に変換することができる。3)  $Y^1$ 、 $Y^2$ および/または $Y^3$ がアルデヒド基の場合、アルデヒド基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば酸化反応によりカルボン酸誘導体に変換する方法があげられる。本法により生じたカルボン酸誘導体は、さらに、公知の方法等によって容易にエステル化合物、ケトン化合物等に変換することができる。また、当該カルボン酸誘導体からは、還元反応によりアルコール誘導体を、還元的アミノ化反応によりアミン誘導体を、そして有機金属試薬の付加反応により2級アルコール化合物を、さらには Wittig反応により多様なアルキル誘導体等を容易に製造することができる。4)  $Y^1$ 、 $Y^2$ および/または $Y^3$ がハロゲン原子の場合、置換基としてのハロゲン原子の官能基変換法としては、例えば置換反応によりニトリル誘導体に変換する方法があげられる。その他、例えば有機リチウム、有機マグネシウム、有機すず、有機亜鉛、有機ボロン酸誘導体等を経由して容易に多種多様な化合物に変換することができる。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・

ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合には、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルピタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルピタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。

る。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 $\mu$ gないし10g、好ましくは100 $\mu$ gないし5g、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし100mgを、注射投与で約30 $\mu$ gないし1g、好ましくは100 $\mu$ gないし500mg、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし30mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、優れたAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高い新規な化合物(I)を提供することができた。また、当該化合物またはその塩を製造するための有用な製造法および製造中間体を提供することができた。かかる製造法によれば、本発明にかかる化合物を高収率で得ることができ、また、安全性の高い化合物を得ることが可能である。本発明にかかる化合物(I)は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、医薬として優れた神経保護作用を発揮することができる。従って、本発明にかかる化合物は、各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用であり、例えば急性神経変性疾患（例えば脳血管障害急性期、くも膜下出血、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害等）、慢性神経変性疾患（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等）、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙攣性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存

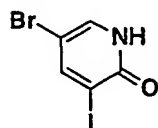
症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎（例えばH I V性脳脊髄炎）、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆や神経症状の治療・予防剤として有用である。また、本発明にかかる化合物は、脱髄性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、H I V性ミエロパシー、H T L V性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患（C N Sエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等）、等の治療剤または予防剤として有用である。

#### 実施例

以下に示す参考例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

#### 参考例 1

##### 5-ブプロモ-3-ヨード-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



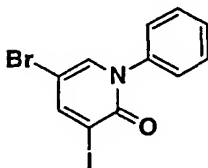
2-アミノ-5-ブプロモピリジン [CAS No. 1072-97-5] 300 g を酢酸 1000 ml、水 200 ml の混合溶媒に溶解させ、攪拌下濃硫酸 30 ml を徐々に滴下した後、過ヨウ素酸水和物 79.1 g とヨウ素 176 g を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液に過ヨウ素酸水和物 40 g とヨウ素 22 g を加え、さらに80℃で2時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を氷 3000 ml に注ぎ、5 N 水酸化ナトリウム溶液にて pH 7.0 まで

中和した。析出した結晶を濾取後、酢酸エチル・ジエチルエーテル混合溶媒に溶解させ、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、1 N水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して2-アミノ-5-ブロモ-3-ヨードピリジン392 g (収率76%)を得た。2-アミノ-5-ブロモ-3-ヨードピリジン100 gを濃硫酸300 mlに氷冷下徐々に加えた。反応混合液を室温にて2時間攪拌後、再び氷冷し亜硝酸ナトリウム35 gを徐々に加え、3昼夜室温攪拌した。反応液を氷3000 mlに注ぎ、水酸化ナトリウムでpH 4.0まで中和し、生じた結晶を濾取後、水洗し、60℃にて1昼夜温風乾燥して、標題化合物102 g (定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.60(d, 1H), 8.14(d, 1H).

#### 参考例 2

5-ブロモ-1-フェニル-3-ヨード-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



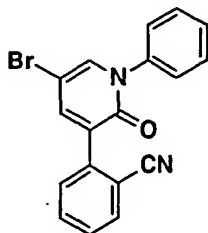
参考例1で得た5-ブロモ-3-ヨード-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン10.0g、フェニルボロン酸10.0g、酢酸銅8.1gをジクロロメタン500mlに懸濁させ、トリエチルアミン15mlを加えて、室温にて5昼夜攪拌した。反応液に水200ml、アンモニア水50mlを加え、激しく攪拌した後、不溶物をセライト濾過にて除き、ジクロロメタン抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル・ヘキサンから再結晶して標題化合物6.54g (収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.34-7.38(m, 2H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.53(d, 1H), 8.10(d, 1H).

#### 参考例 3



5-ブロモ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

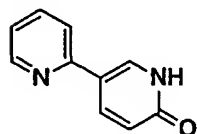


参考例 2 で得られた 5-ブロモ-1-フェニル-3-ヨード-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 11.69g、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート 8.0g、炭酸セシウム 16.0g をジメチルホルムアミド 150ml に懸濁させ、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 3.0g を加えて、窒素雰囲気下 80℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標題化合物 5.67g（収率 52%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.42-7.54(m, 6H), 7.61-7.65(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.74-7.77(m, 1H).

参考例 4

5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



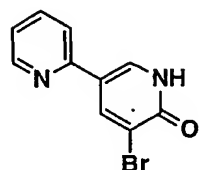
2,5-ジブロモピリジン[CAS No.624-28-2] 400g を 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 3.5l に加え、60℃ にて 3 時間攪拌後放冷し、反応液を水 3l に注いだ後、ジエチルエーテル 9l にて抽出、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルホルムアミド 2l に溶解させ、トリ-N-ブチル-(2-ピリジル)ティン[CAS No.59020-10-9] 900g とテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 20g を加え、窒素雰囲気下

120℃にて3時間攪拌した。反応液を放冷し、水 3lに注ぎ、ジエチルエーテル 10lで抽出、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残査に48%臭化水素水 800mlを加え、110℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液をジエチルエーテル 3lで洗浄し、氷 2lに注ぎ込み、5 N水酸化ナトリウム溶液でpH11.0に調製した後、再びジエチルエーテル 3lで洗浄した。水層を濃塩酸にてpH7.0に調製し、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧留去し得られた粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒にて洗い、標題化合物 201.5g (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.72(d, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.73(dt, 1H), 8.12-8.15(m, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.60-8.64(m, 1H).

#### 参考例 5

#### 3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

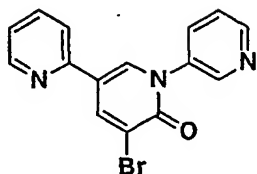


参考例4で得られた5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 201.5 gをジメチルホルムアミド 1300 mlに溶解させ、N-ブromosuccinimide 208.3 gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水 4 lに注ぎ、沈殿を濾取し、50℃にて2昼夜温風乾燥して、標題化合物 230 g (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.21-7.26(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.21(d, 1H), 8.61-8.64(m, 1H), 8.67(d, 1H).

#### 参考例 6

#### 3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

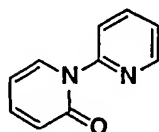


参考例5で得られた3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン18.75gと3-ピリジンボロン酸18.36gにジクロロメタン300mlを加え、ジ-μ-ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド3.47gを添加後、酸素雰囲気下4昼夜攪拌した。反応液をNHシリカゲルショートカラム(酢酸エチル溶出)で精製後、溶媒を減圧留去して生じた粗結晶をジエチルエーテルで洗い、標題化合物24.26g(収率99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.77(dt, 1H), 7.87-7.91(m, 1H), 8.19(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.71-8.75(m, 2H).

#### 参考例7

##### 1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

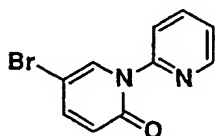


2(1H)-ピリドン4.00g、2-ブロモピリジン8.00gのジメチルホルムアミド25ml溶液に炭酸カリウム3.80gとヨウ化第一銅0.51gを加え、120℃で2時間攪拌した。室温に戻した後、水を加え酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン=1:1)で精製して淡黄色ワックス状の標題化合物1.58gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 6.31(dt, 1H), 6.67(d, 1H), 7.33(ddd, 1H), 7.40(ddd, 1H), 7.82-7.90(m, 2H), 7.96(dd, 1H), 8.57(dd, 1H).

#### 参考例8

1-(2-ピリジル)-5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

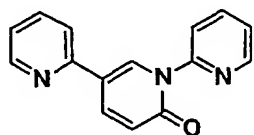


1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.50gのジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN-ブロモコハク酸イミド 1.60gを氷冷攪拌下、加えた。混合液を2時間室温で攪拌したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン1:3）で精製して淡褐色粉末の標題化合物 1.13gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.57(d, 1H), 7.34(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.85(dt, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 8.57(dd, 1H).

参考例 9

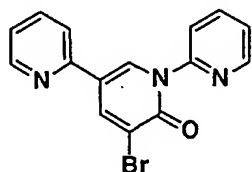
1-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



1-(2-ピリジル)-5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 0.10g、2-トリブチルスタニルピリジン 0.30g のジメチルホルムアミド 2.5ml 溶液にジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム 0.05g を加え、130℃で2時間攪拌した。室温に戻したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.076gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.77(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.76(dt, 1H), 7.87(dt, 1H), 7.97(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 8.60-8.65(m, 2H), 8.67(d, 1H).

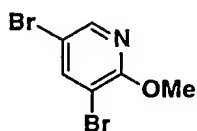
## 参考例 10

1-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-3-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

1-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 0.07gのジメチルホルムアミド 2ml溶液にN-ブロモコハク酸イミド 0.07g を氷冷攪拌下、加えた。混合液を2時間室温で攪拌したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン3:1）で精製して淡褐色粉末の標題化合物 0.05g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.33(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.97(dd, 1H), 8.07(dt, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.65-8.80(m, 1H), 8.72(d, 1H), 8.81(d, 1H).

## 参考例 11

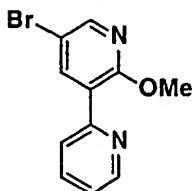
3, 5-ジブロモ-2-メトキシピリジン

2,3,5-トリブロモピリジン 30.0gを28% ナトリウムメトキシド 80mlに氷冷下で加え50℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈しジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル／ヘキサン1:20)で精製して標題化合物 18.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.99(s, 3H), 7.93(d, 1H), 8.14(d, 1H).

## 参考例 12

3-(2-ピリジル)-5-ブロモ-2-メトキシピリジン

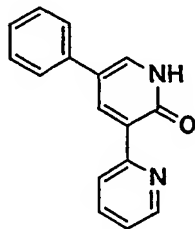


3,5-ジブロモ-2-メトキシピリジン 6.3g、2-トリブチルスタニルピリジン 8.1g のジメチルホルムアミド 100ml 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.0g を加え、窒素雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。室温に戻したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン1:3)で精製して淡黄色粉末の標題化合物 2.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 4.02(s, 3H), 7.31(dd, 1H), 7.80(dt, 1H), 8.02(ddd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.71-8.74(m, 1H).

参考例 13

3-(2-ピリジル)-5-フェニル-2(1H)-ピリドン

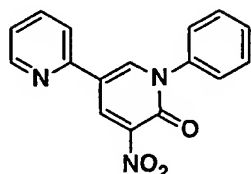


3-(2-ピリジル)-5-ブロモ-2-メトキシピリジン 1.0g、フェニルボロン酸 0.9g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 0.3g、トリエチルアミン 2ml の混合物をキシレン 30ml中、窒素雰囲気下120℃で1.5時間攪拌した。室温に戻して酢酸エチルで希釈したのち水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に47%臭化水素酸を加え、70℃に1時間加温した。反応液を氷冷し、水で希釈、炭酸カリウムで中和した。析出した沈殿物を濾取し、水、エーテルで洗浄後、風乾して淡黄色粉末の標題化合物 0.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.30-7.37(m, 2H), 7.43(dd, 2H), 7.62(d, 2H), 7.82-7.90(m, 1H), 7.87(d, 1H), 8.64-8.69(m, 2H), 8.57(d, 1H), 12.30(brs, 1H).

参考例 1 4

1-フェニル-3-ニトロ-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



(1 4 a) 3-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン  
2-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン 5g、フェニルボロン酸 7.14g、酢酸銅(II) 2.6g、トリエチルアミン 9.9ml、ピリジン 5.8mlをテトラヒドロフラン 100mlに加え一晩攪拌した。反応混合物はアンモニア水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮後、エーテルに懸濁させ濾取し、標題化合物 4.71gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.39(dd, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.49-7.54(m, 3H), 7.73(dd, 1H), 8.38(dd, 1H).

(1 4 b) 5-ブロモ-3-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 1gのジメチルホルムアミド 10ml溶液にN-ブロモスクシンイミド 988mgを加え、室温で一晩攪拌し、さらに50℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出物を濾取し、標題化合物 1.27gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.36-7.39(m, 2H), 7.50-7.57(m, 3H), 7.88(d, 1H), 8.42(d, 1H).

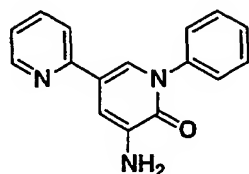
(1 4 c) 3-ニトロ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-ブromo-3-ニトロ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.27g、2-トリ-n-ブチルスタニルピリジン 2.38g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 248mgをキシレン 20mlに加え、窒素雰囲気下120℃で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、標題化合物 638mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.28(ddd, 1H), 7.45-7.63(m, 6H), 7.80(dt, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.63(d, 1H), 9.03(d, 1H).

#### 参考例 15

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

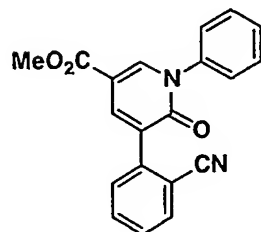


3-ニトロ-1-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 546mgのエタノール溶液 20mlに10%パラジウム-炭素 100mgを加え、水素雰囲気下一晩攪拌した。反応混合物はシリカゲル濾過をして濃縮し、標題化合物を 411mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.36-4.42(m, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.61(d, 1H), 7.70(dt, 1H), 8.57-8.60(m, 1H).

#### 参考例 16

3-(2-シアノフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



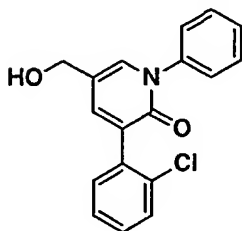


6-ヒドロキシニコチン酸から公知の方法により合成される5-ブロモ6-ヒドロキシニコチン酸メチル 6gとフェニルボロン酸 6.3gをテトラヒドロフラン 200mlに溶解し、酢酸銅 939 mgとピリジン 1mlを加え、室温にて3晩攪拌した。反応液にアンモニア水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体として得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、白色結晶の 3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 7.35gを得た。そのうち 5gをジメチルホルムアミド 100mlに溶解し、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート 4.6g、炭酸セシウム 7.9g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 375mgを加えて、窒素雰囲気下140℃にて1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 3.23g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.89 (s, 3H), 7.42-7.55 (m, 6H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).

#### 参考例 17

3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



3-ブロモ-5-メトキシカルボニル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンと 2-クロロフェニルボロン酸から参考例 3 の合成法に準じて合成される、3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシカルボニル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 36mgをトルエン 20mlに溶解し、-78℃に冷却した後に、ジイソプロピルアル

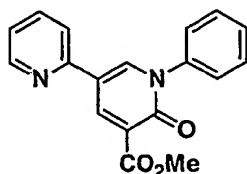
ミニウムヒドリド (1.5Mテトラヒドロフラン溶液) 0.1mlを滴下した。-78 °Cから室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した後、1N塩酸を加え攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4.48 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.37-7.51 (m, 8H).

ESI-Mass; 312 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

参考例 18

3-メトキシカルボニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



2-ヒドロキシニコチン酸から公知の方法により合成される5-ブロモ2-ヒドロキシニコチン酸メチル 4.5gとフェニルボロン酸 4.7gをテトラヒドロフラン 200mlに溶解し、酢酸銅 705 mgとピリジン 1mlを加え、空気気流下室温にて3晩攪拌した。反応液にアンモニア水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体として得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、白色結晶の 5-ブロモ-3-メトキシカルボニル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 3.59gを得た。そのうち 3.2gをジメチルホルムアミド 100mlに溶解し、トリ-N-ブチル-(2-ピリジル)ティン[CAS No. 59020-10-9] 7.7gとテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 240mgを加え、窒素雰囲気下110°Cにて3時間攪拌した。室温まで冷却したのち反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルおよびシリカゲル濾過

した。濾液を減圧留去し析出した沈殿をエーテル、ヘキサンで洗浄後、乾燥して標題化合物 1.59gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.95 (s, 3H), 7.22 (ddd, 1H), 7.42-7.54 (m, 5H), 7.62 (dt, 1H), 7.76 (td, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H), 8.85 (d, 1H).

参考例 19

3-(2-シアノフェニル)-5-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン



(19a) 5-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

参考例 14-1 と同様の方法により、2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン 5gから、標題化合物を 5.93gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.67 (d, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H).

(19b) 3-ブromo-5-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

参考例 14-2 と同様の方法により、5-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 5.93gから、表記化合物を 4.72gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.38-7.42 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 3H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.66-8.68 (m, 1H).

(19c) 5-ニトロ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

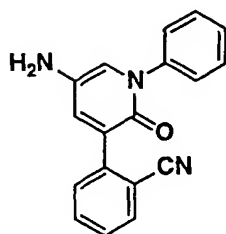
参考例 3 と同様の方法により、3-ブromo-5-ニトロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 3gから、標題化合物 758mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.47-7.63 (m, 7H), 7.68 (dt, 1H),

7.80(ddd, 1H), 8.38(d, 1H), 8.78(d, 1H).

#### 参考例 20

5-アミノ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン



参考例 15 と同様の方法により、5-ニトロ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 708mg から、標題化合物を 414mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.99(d, 1H), 7.39-7.49(m, 7H), 7.60(dt, 1H), 7.73(d, 1H), 7.75(d, 1H).

#### 実施例 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ニトロフェニル)-1-フェニル-  
1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-ブロモ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 100mg、2-ニトロフェニルボロン酸 60mg、炭酸セシウム 130mg をジメチルホルムアミド 10ml に懸濁させ、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 20mg を加えて、窒素雰囲気下 120℃ にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 35mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.40-7.80(m, 14H), 7.97(dd, 1H).

#### 実施例 2

5-(2-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-  
1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ニトロフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ

ピリジン-2-オン 32mgを酢酸エチル 15mlに溶解させ、10%パラジウム-カーボン（含水品）5mgを加えて、水素雰囲気下室温にて15分間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して標題化合物 20mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.95(bs, 2H), 6.76(dd, 1H), 6.80(dt, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.17(dt, 1H), 7.41-7.55(m, 6H), 7.59(d, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.74-7.82(m, 2H), 7.88(d, 1H).

#### 実施例 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルフォニルアミノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-(2-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 16mgをジメチルホルムアミド 10mlに溶解させ、トリエチルアミン 0.05mlとメタンスルフォニルクロライド 3滴を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.19(s, 3H), 6.88-6.95(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.38-7.55(m, 8H), 7.61(dt, 1H), 7.69-7.76(m, 3H), 7.91(d, 1H), 7.92-7.97(m, 1H).

#### 実施例 4

3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

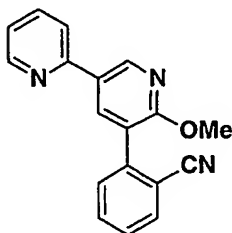
参考例 6 と同様の方法に従って合成される 3-ヨード-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 200mg、2-クロロ-3-ピリジルボロン酸 130mg、炭酸セシウム 250mgをジメチルホルムアミド 10mlに懸濁させ、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 40mgを加えて、窒素雰囲気下 100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物

143mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.20-7.24(m, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.75(dt, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.41(dd, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

#### 実施例 5

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2-メトキシピリジン



5-(2-ピリジル)-3-ブロモ-2-メトキシピリジン 0.50g、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート 0.42g、炭酸セシウム 0.82g、ジメチルホルムアミド 20mlの混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.15gを加え、窒素雰囲気下、140℃で5時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 3）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.36gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz); δ (ppm) 4.03 (3H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, ddd), 7.57 (1H, dd), 7.65-7.69 (1H, ddd), 7.72-7.82 (3H, m), 8.31 (1H, d), 8.66-8.69 (1H, m), 8.83 (1H, d).

#### 実施例 6

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2-(1H)-ピリドン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2-メトキシピリジン 0.20gとヨウ化ナトリウム 0.12gのアセトニトリル 10ml懸濁液にクロロトリメチルシラン 0.1mlを加え、室温で3時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢

酸エチル／ヘキサン 1 : 1) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz); δ (ppm) 7.26-7.30 (1H, ddd), 7.55-7.60 (1H, ddd), 7.66 (1H, dd), 7.74-7.79 (1H, ddd), 7.80-7.86 (1H, ddd), 7.89-7.94 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).

#### 実施例 7

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2(1H)-ピリドン 0.11g、フェニルボロン酸 0.12g、酢酸銅 0.1g、トリエチルアミン 0.3mlの塩化メチレン 10ml懸濁液を室温で終夜攪拌した。濃アンモニウム水 5ml、水 10mlと酢酸エチル 40mlを加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル／ヘキサン 1 : 2)で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.06gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz); δ (ppm) 7.29-7.33 (1H, m), 7.48-7.63 (6H, m), 7.71-7.75 (1H, dd), 7.76-7.88 (2H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.58-8.61 (1H, m).

#### 実施例 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.24-7.28 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.63-7.81 (m, 6H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.31-8.37 (m, 3H), 8.45 (t, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

#### 実施例 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1, 2-ジヒ

ドロピリジン-2-オン 317mgの2-プロパノール 10mlと水 5mlの混合溶液に、鉄粉 180mg及び塩化アンモニア 342mgを加え、4時間還流した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、薄黄色固体の標題化合物 235mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.84 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.29 (s, 2H), 8.56-8.61 (m, 1H).

#### 実施例 10

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 31mgのテトラヒドロフラン溶液 2mlにトリエチルアミン 0.2ml加え、氷冷下、メタンスルホン酸クロライド 0.1mlを滴下し、10分間攪拌した。2N-水酸化ナトリウム 2ml加え、5分間室温攪拌後、酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、薄黄色アモルファスの標題化合物 38mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.22-7.31 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.73-7.78 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

#### 実施例 11

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 50mgの酢酸溶液 3mlに、パラホルムアルデヒド 41mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119mg加え、室温で一晩攪拌した。重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシ



リカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、薄黄色固体の標題化合物 11mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.00(s, 3H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.35(t, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.66(td, 1H), 7.70-7.77(m, 4H), 8.25(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 1 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 50mgの酢酸溶液 3mlに、パラホルムアルデヒド 41mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119mg加え、室温で6時間攪拌した。さらに、パラホルムアルデヒド 41mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119mg加え、一晚攪拌後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、薄黄色アモルファスの標題化合物 38mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.99(s, 6H), 6.77-6.80(m, 3H), 7.18-7.21(m, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.59-7.64(m, 1H), 7.71-7.83(m, 3H), 8.32(s, 2H), 8.58-8.60(m, 1H).

#### 実施例 1 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[3-(5メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 38mgのアセトニトリル溶液 6mlに、グリシジルメチルエーテル 0.01mlと過よう素酸マグネシウム 22mgを加え、室温攪拌した。2時間後、さらにグリシジルメチルエーテル 0.01mlと過よう素酸マグネシウム 22mgを加え、1時間室温攪拌し、そのあと、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をテトラ

ヒドロフラン 6mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール 32mgを加え、2時間加熱還流した。酢酸エチル-水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、薄黄色固体の標題化合物 21mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.43(s, 3H), 3.64(dd, 2H), 3.97(dd, 1H), 4.09(t, 1H), 4.7(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.29(ddd, 1H), 7.46(td, 1H), 7.53(t, 1H), 7.59-7.79(m, 5H), 8.30(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 1 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.94(s, 3H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.59-7.68(m, 4H), 7.73-7.80(m, 3H), 7.88-7.91(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

#### 実施例 1 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 10mgを40%メチルアミンのメタノール溶液 6mlに加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、薄黄色固体の標題化合物 10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.00(d, 3H), 6.51(brs, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.58-7.68(m, 4H), 7.73-7.80(m, 3H), 7.88-7.91(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

#### 実施例 1 6

3-(2-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

(ルート 1) 3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジ

ヒドロピリジン-2-オン 281 mgをジメチルホルムアミド 20 mlに溶解し、シアニ化銅 170 mgを加え、130 °C にて10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、アンモニア水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、無色アモルファスの標題化合物 120 mgを得た。

（ルート2）参考例6と同様の方法に従って合成される3-プロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 2.9 gをキシレン 200 mlに溶解し、ビス（トリブチルスズ）5 ml、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 400 mgを加え、140 °C にて2時間攪拌した。3-プロモ-2-シアノピリジン 3.2 gとテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 100 mgを加え、140 °C にて2時間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.0 gとヨウ化銅 800 mgを1時間おきに4回に分けて加えた後、3-プロモ-2-シアノピリジン 2 gを加え、140 °C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、無色アモルファスの標題化合物 1.8 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.47-7.57 (m, 6H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H).

ESI-Mass; 351 [M<sup>+</sup>+H]

#### 実施例17

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例4と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.53-7.57

(m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

#### 実施例 18

##### 3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 440mgを48%臭化水素酸5mlに溶解し、1時間加熱還流した。室温に放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物 292mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6.67-6.73 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H).

#### 実施例 19

##### 3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 82mgとN,N-ジメチルアミノエチルクロリド 57mgをジメチルホルムアミド 2mlに溶解し、60℃にて炭酸カリウム 55mgを加え一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物 27mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.55 (s, 6H), 2.76 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

#### 実施例 20

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ホルミルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.75-7.82(m, 3H), 7.84-7.88(m, 1H), 8.00(ddd, 1H), 8.05-8.08(m, 1H), 8.32(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 10.08(s, 1H).

実施例 2 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ホルミルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 585mgをメタノール 20mlに溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム 260mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 320mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 4.60(d, 2H), 5.37(t, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.59(ddd, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.48(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H).

実施例 2 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-シアノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 53mgをテトラヒドロフラン 2mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン 60mlおよびメタンсульフォニルクロライド 20mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エ

チルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られる残渣をジメチルスルホキシド 1mlに溶解し、シアン化ナトリウム 3mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られる粗結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して標題化合物 12mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.85(s, 2H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.41-7.81(m, 10H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

前記実施例 2 2 に同様にして以下の化合物を合成した。

#### 実施例 2 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセチルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.04(s, 3H), 4.47-4.52(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.37-7.53(m, 5H), 7.61(d, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

#### 実施例 2 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.91(s, 3H), 4.36(d, 2H), 5.00-5.06(m, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.50-7.55(m, 2H), 7.61(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.73-7.79(m, 3H), 8.28-8.31(m, 2H), 8.60(ddd, 1H).

#### 実施例 2 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセトキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 56mgに無水酢酸 1ml、ピリジン 1mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物 30mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.13(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.44-7.56(m, 5H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.30-8.33(m, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

#### 実施例 2 6

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルチオフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.53 (s,1H), 7.21-7.24 (m,1H), 7.36-7.79 (m,10H), 8.28-8.32 (m,2H), 8.59-8.61 (m,1H).

#### 実施例 2 7

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルチオフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 50mgの塩化メチレン溶液 4mlに、氷冷下、70%メタクロロ過安息香酸 500mgを少量ずつ2時間かけて加え攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、黄色固体の標題化合物 5mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.11(s, 3H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.50(dt, 1H), 7.61-7.82(m, 7H), 8.20(d, 2H), 8.30-8.33(m, 2H), 8.60-8.63(m, 1H).

#### 実施例 2 8

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

実施例 1 に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.29(d, 1H), 7.42-7.57(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.71(d, 1H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.85(d, 1H), 10.10(s, 1H).

#### 実施例 2 9

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ジエチルアミノメチルチオフェン-3-イル)-1-フ

エニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 20mg、2Mジエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 0.1ml、酢酸 0.1mlのテトラヒドロフラン 2ml溶液を室温で15分攪拌した後、トリアセトキシホウ酸ナトリウム 20mgを加え、3時間さらに攪拌した。2N水酸化ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトで精製して白色粉末の標題化合物 15mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.38 (t, 6H), 2.99-3.20 (m, 4H), 4.57 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.40-7.58 (m, 8H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

## 実施例 30

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 10mgのテトラヒドロフラン 2ml溶液にトリアセトキシホウ酸ナトリウム 10mgを加え、1時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトで精製して白色粉末の標題化合物 8mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 4.86 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42-7.54 (m, 6H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.76-7.79 (dd, 1H), 7.81-7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H).

MS (ESI): 385 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 31

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-ベンジル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-2(1H)-ピリドン 46mgとベンジ



ルアルコール 36mgおよびトリフェニルホスフィン 88mgをテトラヒドロフラン 2mlに溶解し、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシラート40%トルエン溶液 147mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物 12mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 5.33(s, 2H), 7.18(ddd, 1H), 7.31-7.40(m, 3H), 7.42-7.48(m, 3H), 7.53(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.68-7.79(m, 3H), 8.18(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.56-8.60(m, 1H).

### 実施例 3 2

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 5.39 g をジメチルホルムアミド 200 mlに溶解し、炭酸セシウム 6.42 g、2-(2'-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリナン 3.69 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 949 mgを加え、120 °C にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、無色アモルファスの標題化合物 4.8 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (dt, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.97 (ddd, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.61 (ddd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).

ESI-Mass; 351 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

前記実施例 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

### 実施例 3 3

#### 3-(2-ピリジル)-5-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.35-7.40(1H, m), 7.49-7.64(5H, m), 7.77-7.81(2H, m), 7.86(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.22(1H, d), 8.51(1H, d), 8.66-

8.71(2H, m).

実施例 3 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.38(dd, 1H), 7.45-7.58(m, 6H), 7.65(ddd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77-7.86(m, 3H), 7.94(d, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

実施例 3 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(4-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.44(dd, 2H), 7.46-7.58(m, 6H), 7.66(ddd, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.84(d, 1H), 8.01(d, 1H), 8.66(dd, 2H).

実施例 3 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.26-7.59(m, 7H), 7.62-7.72(m, 3H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.82-7.84(m, 1H), 7.86-7.88(m, 2H).

ESI-Mass; 374 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 3 7

3,5-ジフェニル-1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7.36-7.40(3H, m), 7.41-7.47(4H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.74-7.78(2H, m), 7.84-7.90(2H, m), 7.98-8.01(1H, m), 8.11(1H, d), 8.61-8.63(1H, m).

実施例 3 8

3-フェニル-5-(2-シアノフェニル)-1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7.34-7.40(2H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.53(2H, dd), 7.67(1H, dt), 7.75-7.81(2H, m), 7.83(1H, d), 7.88(1H, dt), 8.02(1H, d), 8.15(1H, d), 8.59-8.62(1H, m).

実施例 3 9

3-(2-シアノフェニル)-5-フェニル-1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.33-7.40(2H, m), 7.41-7.50(3H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.65(1H, dt), 7.75(1H, dd), 7.80(1H, dd), 7.88(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.03(1H, d), 8.23(1H, d), 8.60-8.64(1H, m).

実施例 4 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-シアノフェニル)-1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.36-7.40(1H, m), 7.45-7.51(2H, m), 7.61-7.66(1H, m), 7.66-7.71(2H, m), 7.75-7.80(3H, m), 7.86-7.91(2H, m), 8.05-8.09(1H, m), 8.34(1H, d), 8.59-8.62(1H, m).

実施例 4 1

3-(2-シアノフェニル)-1,5-ジフェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.32-7.37(m, 1H), 7.41-7.56(m, 10H), 7.63(td, 1H), 7.69(d, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.98(d, 1H).

ESI-Mass; 349 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 4 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.88(s, 3H), 6.95-7.04(m, 3H), 7.29-7.54(m, 7H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.95(d, 1H).

実施例 4 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.91(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.00-7.02(m, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.40-7.59(m, 6H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.76-7.79(m, 1H), 7.82-7.86(m, 1H), 7.97(d, 1H).

実施例 4 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(チオフェン-3-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.24(dd, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.43-7.56(m, 6H), 7.63(dt, 1H), 7.70(d, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 7.96(d, 1H).

実施例 4 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.16(ddd, 1H), 7.23(dt, 1H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.42-7.54(m, 6H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.92(dd, 1H).

実施例 4 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.07(dd, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.43-7.56(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.72(d, 1H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.93(d, 1H).

実施例 4 7

3-(2-シアノフェニル)-5-フェニル-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7.32-7.39(1H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.52-7.76(2H, m), 7.73-7.80(4H, m), 7.94(1H, d), 8.06-8.11(1H, m), 8.20(1H, d), 8.25(1H, d), 8.68(1H, dd), 8.83(1H, d).

実施例 4 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-フルフリル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6.55(dd, 1H), 7.42-7.56(m, 7H), 7.58(d, 1H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.82(d, 1H).

実施例 4 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-フルフリル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.12-7.24(m, 2H), 7.42-7.55(m, 6H), 7.58-7.65(m, 3H), 7.66(d, 1H), 7.74-7.77(m, 2H).

実施例 5 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4.03(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.42-7.57(m, 5H), 7.60-7.70(m, 3H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.86(d, 1H), 8.29(s, 1H).

実施例 5 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-メトキシピリジン-5-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.92(s, 3H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.44-7.58(m, 6H), 7.65(ddd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77-7.84(m, 2H), 7.95(d, 1H), 8.28-8.33(m, 1H), 8.36-8.40(m, 1H).

実施例 5 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.89(s, 3H), 7.00(d, 1H), 7.03-7.08(ddd, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.46-7.51(ddd, 1H), 7.63-7.72(m, 2H), 7.72(d, 1H), 7.77-7.80(dd, 1H), 7.82-7.88(m, 1H), 7.95(d, 1H), 8.47-8.52(d, 1H), 8.75-8.80(m, 1H), 8.96(brs, 1H).

実施例 5 3

3-(2-シアノフェニル)-5-[2-メトキシ-5-(2-シアノフェニル)]-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.97(s, 3H), 7.12(d, 1H), 7.41-7.50(m, 2H), 7.54-7.62(m, 3H), 7.62-7.68(ddd, 2H), 7.70-7.80(m, 4H), 8.03(d, 1H), 8.32-8.38(m, 1H), 8.71-8.76(m, 1H), 8.93(brs, 1H).

実施例 5 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ

ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.56 (s, 3H), 7.42-7.70 (m, 10H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.46-8.54 (m, 1H).

前記実施例 4 と同様またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 5 5

3-(2-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 3.76(3H, s), 7.00(1H, dt), 7.09(1H, d), 7.25-7.40(3H, m), 7.46-7.60(4H, m), 7.76-7.84(2H, m), 7.94(1H, d), 8.23(1H, d), 8.38(1H, d), 8.55-8.58(1H, m).

## 実施例 5 6

3-(2-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 3.82(3H, s), 6.97-7.05(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.24-7.32(1H, m), 7.36(1H, dt), 7.44(1H, dd), 7.50-7.66(2H, m), 7.74-7.90(1H, m), 8.02-8.08(1H, m), 8.18-8.45(2H, m), 8.58-8.64(1H, m).

## 実施例 5 7

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 6.76-6.81(2H, m), 6.86-6.91(1H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.26-7.75(5H, m), 7.61(1H, d), 7.78-7.86(1H, m), 8.11(1H, d), 8.41(1H, brs), 8.60-8.64(1H, m).

## 実施例 5 8

3-(2-メトキシカルボニルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 3.65(3H, s), 7.28-7.32(1H, m), 7.47-7.71(8H, m), 7.78-7.86(2H, m), 8.01-8.20(1H, m), 8.33(1H, d), 8.42(1H, d), 8.58-8.60(1H, m).

## 実施例 5 9

3-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 2.65(3H, d), 7.26-7.31(1H, m), 7.40-7.45(1H, m), 7.46-7.53(5H, m), 7.53-7.59(2H, m), 7.80-7.86(1H, m), 7.96(1H, d), 8.06-8.12(1H, m), 8.22(1H, d), 8.37(1H, d), 8.57-8.60(1H, m).

実施例 6 0

3-(2-トルイル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 2.24(3H, s), 7.22-7.34(4H, m), 7.47-7.60(5H, m), 7.78-7.84(1H, m), 7.99(1H, d), 8.21-8.24(1H, m), 8.44-8.47(1H, m), 8.55-8.59(1H, m).

実施例 6 1

3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.28-7.32(1H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.56-7.60(3H, m), 7.76-7.86(3H, m), 8.02(1H, dd), 8.42(1H, d), 8.44(1H, d), 8.58-8.61(1H, m).

実施例 6 2

3-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.29-7.40(2H, m), 7.50-7.63(5H, m), 7.80-7.88(2H, m), 7.99(1H, d), 8.50(1H, d), 8.54(1H, d), 8.62-8.66(1H, m), 8.70-8.74(1H, m), 9.31(1H, d).

実施例 6 3

3-(3-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46-7.66(m, 8H), 7.78(td, 1H), 8.10(dt, 1H), 8.16(t, 1H), 8.25(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.61-8.63(m, 1H).

実施例 6 4

3-(4-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.47-7.60(m, 6H),

7.70-7.78(m, 3H), 7.95-7.98(m, 2H), 8.26(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.61-8.63(m, 1H).

実施例 6 5

3-(3-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7.21-7.36(m, 3H), 7.47-7.76(m, 5H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.85(m, 1H), 8.23-8.26(m, 2H), 8.60-8.63(m, 1H).

ESI-Mass; 359 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 6 6

3-(4-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.44-7.60(m, 5H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.12-8.16(m, 1H), 8.21-8.25(m, 2H), 8.62(ddd, 1H).

ESI-Mass; 359 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 6 7

3-(3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.45-7.57(m, 5H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.56(td, 1H), 8.24-8.27(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.59(dd, 1H), 8.61-8.63(m, 1H), 8.95-8.96(m, 1H).

ESI-Mass; 326 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 6 8

3-(2-アミノカルボニル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 5.46(brs, 1H), 7.19(ddd, 1H), 7.39-7.53(m, 6H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.58(brs, 1H), 7.71(ddd, 1H), 7.82(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 8.59(ddd, 1H).

実施例 6 9

3-(3-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オ



ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.84(s, 3H), 6.92(ddd, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.42-7.55(m, 6H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.73(td, 1H), 8.23(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

ESI-Mass; 355 [M<sup>+</sup>+H]

#### 実施例 7 0

3-(4-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オ

ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.85(s, 3H), 6.94-6.98(m, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.42-7.55(m, 5H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.73(td, 1H), 7.77-7.8 (m, 2H), 8.18-8.20(m, 2H), 8.59-8.20(m, 1H).

ESI-Mass; 355 [M<sup>+</sup>+H]

#### 実施例 7 1

3-(2-フルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オ

ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.13-7.22(m, 3H), 7.31-7.59(m, 7H), 7.66(td, 1H), 7.74(td, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

#### 実施例 7 2

3-(3-フルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オ

ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.03-7.08(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.35-7.63(m, 9H), 7.74(td, 1H), 8.23(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

#### 実施例 7 3

3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オ

ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.08-7.14 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.74 (td, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

## 実施例 7 4

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.84(s, 3H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.17-7.23(m, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.40(dd, 1H), 7.46-7.53(m, 2H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.57-8.62(m, 1H).

## 実施例 7 5

3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.93 (s, 6H), 6.93 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41-7.57 (m, 6H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

ESI-Mass; 385 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 7 6

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.20-7.28(m, 2H), 7.44-7.56(m, 5H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.75(td, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 8.26(ddd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.34(t, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

ESI-Mass; 344 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 7 7

3-(4-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.98(s, 3H), 6.80(d, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.72-7.77(m, 1H), 8.15(dd, 1H), 8.21(s, 2H), 8.50-8.52(m, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

ESI-Mass; 356 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 7 8

3-(6-シアノ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.30-7.34 (ddd, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 4H), 7.62-7.66 (dd, 1H), 7.82-7.87 (ddd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.39-8.43 (dd, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.94-8.96 (dd, 1H).

## 実施例 7 9

3-(6-シアノ-2-ピリジル)-5-フェニル-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.33-7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72-7.76 (dd, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.68-8.71 (dd, 1H), 8.82-8.84 (dd, 1H), 8.93-8.86 (dd, 1H).

## 実施例 8 0

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.85(s, 3H), 6.99-7.10(m, 3H), 7.20-7.31(m, 2H), 7.40-7.47(m, 1H), 7.58(d, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.18-8.23(m, 1H), 8.23-8.32(m, 2H), 8.32-8.37(m, 1H), 8.58-8.64(m, 1H).

## 実施例 8 1

3-(2-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 3.98(s, 3H), 6.96(dd, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.74(dt, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.17(dd, 1H), 8.25-8.28(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 8 2

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ

ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.18-7.30(m, 4H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.20-8.27(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.31-8.35(m, 1H), 8.59-8.64(m, 1H).

## 実施例 8 3

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(ピリミジン-5-イル)-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.25-7.32(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.79(ddd, 1H), 8.16-8.22(m, 1H), 8.24-8.27(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.34-8.37(m, 1H), 8.61-8.64(m, 1H), 9.01(s, 2H), 9.32(s, 1H).

## 実施例 8 4

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルチオフェニル)-1,2-ジヒドロ  
ロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 2.53(s, 3H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.36-7.43(m, 4H), 7.57(d, 1H), 7.75(td, 1H), 8.19-8.27(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.33(t, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

ESI-Mass; 390 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 8 5

3-(2-ピリドン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 6.67(d, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.45-7.59(m, 6H), 7.75(td, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.62(ddd, 1H).

ESI-Mass; 342 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 8 6

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メトキシ-3-ピリジル)-1,2-ジヒ  
ドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 4.00(s, 3H), 6.88(dd, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.44-7.79(m, 5H), 8.20-8.24(m, 1H), 8.27-8.29(m, 1H), 8.33-8.36(m, 1H),

8.61(ddd, 1H).

実施例 8 7

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-フェニル-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.31-7.37 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.71-7.76 (d, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.66-8.70 (dd, 1H), 8.80-8.82 (d, 1H).

実施例 8 8

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.17-7.33(m, 5H), 7.48-7.55(m, 1H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.20-8.27(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.32-8.35(m, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

実施例 8 9

3-(2-ジメチルアミノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 1.70(s, 6H), 7.19(ddd, 1H), 7.41-7.60(m, 7H), 7.71(td, 1H), 7.82(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

ESI-Mass; 369 [M<sup>+</sup>+H]

前記実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

実施例 9 0

3,5-ジフェニル-1-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.33-7.40 (3H, m), 7.41-7.47 (4H, m), 7.54 (2H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.86-7.90 (2H, m), 7.99 (1H, ddd), 8.11 (1H, d), 8.61-8.64 (1H, m).

実施例 9 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリ

ジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.18-7.25(m, 3H), 7.44-7.55(m, 3H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.27-8.33(m, 2H), 8.58-8.63(m, 1H).

## 実施例 9 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.15-7.25(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.44-7.54(m, 2H), 7.58-7.68(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.28-8.33(m, 2H), 8.57-8.63(m, 1H).

## 実施例 9 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-シアノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(dt, 1H), 7.61-7.86(m, 9H), 7.28-7.30(m, 2H), 8.60-8.62(m, 1H).

## 実施例 9 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-シアノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(dt, 1H), 7.61-7.89(m, 9H), 8.30(s, 2H), 8.60-8.62(m, 1H).

## 実施例 9 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.86(s, 3H), 7.02(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.42-7.80(m, 8H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

## 実施例 9 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.85(s, 3H), 6.95-7.03(m, 1H), 7.06-

7.10(m, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 7.41-7.81(m, 7H), 8.31(s, 2H), 8.59-8.61(m, 1H).

実施例 9 7

3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.15-7.24(m, 2H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.40-7.53(m, 3H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59-8.63(m, 1H).

実施例 9 8

3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.18-7.24(m, 3H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.57-7.61(m, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.19-8.23(m, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

実施例 9 9

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.16-7.24(m, 3H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.45-7.54(m, 4H), 7.56(d, 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

実施例 1 0 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ホルミルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.27(m, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.72-7.82(m, 5H), 8.03-8.09(m, 2H), 8.29(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H), 10.10(s, 1H).

実施例 1 0 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ホルミルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

ジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.20-7.25(m, 1H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.61-7.70(m, 3H), 7.73-7.83(m, 4H), 8.06(dd, 1H), 8.31(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.57-8.60(m, 1H), 10.05(s, 1H).

## 実施例 102

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.21-7.25(m, 1H), 7.43-7.50(m, 4H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.59-7.68(m, 2H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.27-8.31(m, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

## 実施例 103

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-トルイル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.43(s, 3H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.26-7.35(m, 3H), 7.39-7.48(m, 2H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 104

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.47(dt, 1H), 7.61-7.82(m, 9H), 8.31(s, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

## 実施例 105

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.37-7.49(m, 3H), 7.59-7.67(m, 3H), 7.74-7.80(m, 3H), 8.27(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H).

## 実施例 106



3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルフリル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.83-6.86(m, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.73-7.82(m, 3H), 8.21(d, 1H), 8.27-8.30(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.61-8.65(m, 1H).

実施例 107

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-トルイル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.41(s, 3H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.71-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

実施例 108

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.48(td, 1H), 7.61-7.82(m, 9H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

実施例 109

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.00(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73-7.82(m, 4H), 8.28-8.31(m, 3H), 8.60(ddd, 1H).

ESI-Mass; 381 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 110

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジン)-1-(2-シアノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.26-7.35(m, 2H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.64-7.71(m, 2H), 7.72-7.85(m, 5H), 8.51(d, 1H), 8.68-8.72(m, 1H), 8.77(d,

1H).

実施例 1 1 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(ピリミジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24-7.32(m, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.61-7.72(m, 2H), 7.73-7.85(m, 3H), 8.31(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.60-8.65(m, 1H), 9.04(s, 2H), 9.32(s, 1H).

実施例 1 1 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[2-(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-5-イル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.01-2.07(m, 4H), 3.49-3.52(m, 4H), 6.44(dd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.58-7.67(m, 3H), 7.72(dd, 1H), 7.76-7.88(m, 2H), 8.23(dd, 1H), 8.28(dd, 2H), 8.59(ddd, 1H).

ESI-Mass; 420 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 1 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-ピリジン-5-イル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.57(t, 4H), 3.63(t, 4H), 3.57(s, 2H), 6.70(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.25-7.38(m, 5H), 7.45(td, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(td, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.75-7.79(m, 2H), 8.26-8.29(m, 3H), 8.58-8.60(m, 1H).

実施例 1 1 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ベンジルオキシエトキシピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.84-3.87(m, 2H), 4.55-4.58(m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.93(d, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.25-7.40(m, 5H), 7.47(td, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(td, 1H), 7.74-7.82(m, 4H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

ESI-Mass; 501 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 1 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ベンジルオキシメチルピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.64(s, 2H), 4.66(s, 2H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.48(td, 1H), 7.61(d, 1H), 7.68(td, 1H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.72(d, 1H).

ESI-Mass; 471 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 1 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-エチルチオピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.41(t, 3H), 3.23(q, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.60(dt, 1H), 7.65(td, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.74-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 8.60(ddd, 1H).

実施例 1 1 7

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.49(td, 1H), 7.55-7.57(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.67(td, 1H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.82(d, 2H).

ESI-Mass; 351 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 1 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.91(s, 3H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.74-7.82(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

## 実施例 1 1 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ヒドロキシエトキシピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.04(brs, 1H), 3.97-4.03(m, 2H), 4.51-4.54(m, 2H), 6.93(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.74-7.80(m, 3H), 7.84(dd, 1H), 8.27-8.30(m, 3H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-Mass; 411 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 1 2 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-クロロピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23-7.28(m, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.67(t, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 7.95(dd, 1H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.61(dt, 1H).

ESI-Mass; 385 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 1 2 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-5-イル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.37(s, 3H), 2.54(t, 4H), 3.66(t, 4H), 6.73(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.46(td, 1H), 7.59(d, 1H), 7.64(td, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.72-7.79(m, 3H), 8.27-8.29(m, 3H), 8.58-8.60(m, 1H).

ESI-Mass; 449 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 1 2 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.13(s, 6H), 0.95(s, 9H), 4.85(s, 2H), 7.24(dd, 1H), 7.45-7.81(m, 7H), 7.88(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(dd, 1H), 8.68(d, 1H).

## 実施例 1 2 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.11(dd, 1H), 7.25(ddd, 1H), 7.42-  
7.84(m, 6H), 8.08(ddd, 1H), 8.30(t, 2H), 8.41(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-Mass; 369 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 1 2 4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-エチルピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.36(t, 3H), 2.91(q, 2H), 7.23(m, 1H),  
7.33(d, 1H), 7.47(td, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73-7.80(m, 3H), 7.86(dd,  
1H), 8.30(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.68(d, 1H).

ESI-Mass; 379 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

実施例 1 2 5

3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(2-シアノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7.24-7.54(6H, m), 7.62-7.81(4H, m),  
7.93(1H, dt), 8.11(1H, d), 8.57(1H, d), 8.69-8.72(1H, m), 8.89-8.94(1H, m).

実施例 1 2 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリ  
ジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 3.80(3H, s), 7.12(1H, t), 7.24-  
7.33(2H, m), 7.44(1H, dd), 7.49(1H, dt), 7.59(1H, dt), 7.71(1H, d), 7.75-  
7.86(2H, m), 7.90-8.00(2H, m), 8.42(1H, d), 8.47(1H, d), 8.56-8.60(1H, m).

前記実施例 3 2 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 1 2 7

3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.36-7.50(m, 4H),  
7.60(td, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.94(ddd, 1H), 8.22(d, 1H),  
8.24(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 8.71(dd, 1H), 8.75-8.79(m, 1H).

ESI-Mass; 326 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 2 8

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.41-7.51(m, 3H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.75(td, 1H), 7.96(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.80(d, 1H).

ESI-Mass; 360 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 2 9

3-(2-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.84(s, 3H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.37(td, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.74(td, 1H), 7.94-7.97(m, 1H), 8.13(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H), 8.67(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

ESI-Mass; 356 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 3 0

3-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24-7.28(m, 1H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.50-7.79(m, 2H), 7.92-7.96(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.61-8.63(m, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.79(d, 1H), 9.99(d, 1H).

実施例 1 3 1

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.41-7.61(m, 4H), 7.74-7.79(m, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 8.15(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H), 8.69-8.72(m, 1H), 8.79(d, 1H).

ESI-Mass; 394 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 1 3 2

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.44-7.56(m, 4H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.72-7.78(m, 1H), 7.94(ddd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.78-8.79(m, 1H).

ESI-Mass; 394 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 1 3 3

3-(チオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-  
オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.77(td, 1H), 7.93(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.32(dd, 1H), 8.44(d, 1H), 8.62-8.64(m, 1H), 8.72-8.73(m, 1H), 8.77(d, 1H).

ESI-Mass; 332 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 1 3 4

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-  
1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.47(s, 9H), 6.25(t, 1H), 6.36-6.34(m, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.43-7.48(m, 1H), 7.57(d, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.06(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.76(d, 1H).

ESI-Mass; 415 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 1 3 5

3-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-  
2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.23(s, 6H), 7.11-7.27(m, 3H), 7.45-7.55(m, 3H), 7.65-8.02(m, 2H), 8.20-8.33(m, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.68-8.81(m, 3H).

ESI-Mass; 354 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 3 6

3-(3-アセチルアミノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.08(s, 3H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.58-7.61(m, 2H), 7.75(td, 1H), 7.82(brs, 1H), 7.86(m, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.69-8.71(m, 1H), 8.77-8.78(m, 1H).

ESI-Mass; 383 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 3 7

3-(2-シアノチオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.23-7.26(m, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.61-7.74(m, 3H), 7.79(td, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 8.36(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.60-8.61(m, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

ESI-Mass; 357 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 1 3 8

3-(2-シアノ-6-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 3.82 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.35-7.38 (dd, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.74-7.80 (ddd, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.67-8.72 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H).

実施例 1 3 9

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.21-7.29(m, 2H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.59(d, 1H), 7.78(dt, 1H), 7.91-7.95(m, 1H), 8.19-8.25(m, 2H), 8.30(d, 1H),



8.35(t, 1H), 8.60-8.63(m, 1H), 8.70-8.73(m, 1H), 8.79(d, 1H).

前記実施例 15 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 140

3-(2-アミノカルボニルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 7.17(1H, brs), 7.26-7.31(1H, m), 7.40-7.64(10H, m), 7.82(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.21(1H, d), 8.36(1H, d), 8.56-8.59(1H, m).

前記実施例 18 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 141

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 6.87-6.93(2H, m), 7.22(1H, dt), 7.30(1H, ddd), 7.38(1H, dd), 7.48-7.60(5H, m), 7.82(1H, dt), 7.99(1H, d), 8.41(1H, d), 8.45(1H, d), 8.57-8.60(1H, m), 9.43(1H, s).

実施例 142

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 6.86-6.93(2H, m), 7.22(1H, dt), 7.30(1H, ddd), 7.36-7.44(3H, m), 7.62-7.68(2H, m), 7.83(1H, dt), 7.98(1H, d), 8.40(1H, d), 8.45(1H, d), 8.57-8.60(1H, m), 9.40(1H, s).

実施例 143

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.71-6.76(m, 1H), 6.85-6.91(m, 2H), 7.19-7.34(m, 4H), 7.41-7.50(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.17(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

前記実施例 19 と同様にして以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 4 4

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノエトキシフェニル)-  
1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.89(s, 6H), 3.41(t, 2H), 4.54(t, 2H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.13(dd, 1H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.30-7.35(m, 2H), 7.43-7.51(m, 3H), 7.58(d, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

## 実施例 1 4 5

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノプロピルオキシフェ  
ニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.98(tt, 2H), 2.26(s, 6H), 2.46(t, 2H), 4.06(t, 2H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.72(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 1 4 6

3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノプロピルオキシフェ  
ニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.96(tt, 2H), 2.25(s, 6H), 2.44(t, 2H), 4.05(t, 2H), 6.95-7.01(m, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.36-7.43(m, 1H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58-8.63(m, 1H).

前記実施例 2 1 と同様に以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 4 7

3-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピ  
リジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 4.46(2H, d), 5.04(1H, t), 7.24-7.60(10H, m), 7.78-7.84(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.25(1H, d), 8.45(1H, d), 8.55-8.59(1H, m).

## 実施例 1 4 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.81(t, 1H), 4.78(d, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.51-7.55(m, 4H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.28-8.32(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 1 4 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.35(dd, 1H), 4.52(dd, 1H), 4.62(dd, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.46-7.57(m, 3H), 7.60-7.69(m, 3H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.26(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

前記実施例 2 2 と同様に以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 5 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-シアノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.84(s, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.55-7.63(m, 3H), 7.65(ddd, 1H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.28-8.32(m, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

## 実施例 1 5 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-シアノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.81(d, 1H), 3.91(d, 1H), 7.24(ddd, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.46-7.58(m, 3H), 7.62(d, 1H), 7.64-7.71(m, 3H), 7.73-7.81(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 2 7 と同様に以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 5 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-エチルスルホニルピリジン-5-イル)-

1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.36 (t, 3H), 3.47 (q, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.71-7.82 (m, 3H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.61-8.63 (m, 1H), 8.97-8.98 (m, 1H).

ESI-Mass; 443 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 1 5 3

3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.11(s, 3H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.75-7.80(m, 3H), 8.12(t, 1H), 8.14(t, 1H), 8.17-8.24(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.35(t, 1H), 8.61-8.63(m, 1H).

ESI-Mass; 422 [M<sup>+</sup>+H]

前記実施例 2 9 と同様に以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 5 4

3-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 二塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 2.06(6H, s), 3.37(2H, s), 7.25-7.39(4H, m), 7.44-7.61(6 H, m), 7.81(1H, dt), 7.96(1H, d), 8.24(1H, d), 8.43(1H, d), 8.55-8.58(1H, m).

## 実施例 1 5 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.16(s, 6H), 3.30(d, 1H), 3.46(d, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.40-7.49(m, 3H), 7.55-7.66(m, 3H), 7.70-7.79(m, 3H), 8.21(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 1 5 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.28(s, 6H), 3.49(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.43-7.49(m, 5H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 1 5 7

3-(2-シアノフェニル)-5-(6-ジエチルアミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.49(6H, t), 3.10-3.33(4H, m), 4.36(2H, brs), 7.46-7.60(7H, m), 7.63-7.68(2H, m), 7.79-7.89(3H, m), 8.28(1H, d), 8.39(1H, d).

前記実施例 3 1 と同様に以下の化合物を合成した。

#### 実施例 1 5 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェネチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.18(t, 2H), 4.33(t, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.22-7.34(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.43-7.50(m, 3H), 7.62-7.74(m, 4H), 7.96(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.56-8.60(m, 1H).

#### 実施例 1 5 9

3-(2-シアノフェニル)-1-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

1-(2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-3-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 0.05 g、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート 0.04 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.02 g、炭酸セシウム 0.1 g の混合物をジメチルホルムアミド中、窒素雰囲気下 120℃ で 2 時間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン＝3：1）で精製して白色粉末の標題化合物を 0.04 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.33(dd, 1H), 7.56-7.64(m, 2H),

7.75(d, 1H), 7.78-7.83(m, 1H), 7.84-7.90(m, 2H), 7.95(d, 1H), 8.00(d, 1H), 8.07(dt, 1H), 8.50(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.83(d, 1H).

#### 実施例 160

##### 1-(2-シアノフェニル)-3-(2-ピリジル)-5-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-ピリジル)-5-フェニル-2(1*H*)-ピリドン 0.26gのジメチルホルムアミド 5ml溶液に水素化ナトリウム 0.04gを加えた。15分後、2-フルオロベンゾニトリル 0.15gとヨウ化第一銅 0.10gを溶液に加えて、100℃で2時間激しく攪拌した。室温に戻し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン1:2)で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.03gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 7.34-7.42(m, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.70-7.78(m, 3H), 7.84-7.90(m, 2H), 7.96(dt, 1H), 8.11(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.47(dd, 1H), 8.71-8.74(m, 1H), 8.88(d, 1H).

#### 実施例 161

##### 1-フェニル-3-(1-フェニルアセチレン-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-1-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 100mg、フェニルアセチレン 55mg、ヨウ化銅(I) 1mg、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 4mgをトリエチルアミン 1.5mlとジメチルホルムアミド 1mlの混合溶媒に加え、窒素雰囲気下50℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、標題化合物 7mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22(dd, 1H), 7.33-7.35(m, 3H), 7.46-7.60(m, 8H), 7.75(dt, 1H), 8.26(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

#### 実施例 162

5-(5-アセトキシピリジン-2-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(162a) 3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(トリ-n-ブチルスタニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-ブromo-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 5.50g、ビストリブチルすず 45.5g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 907mgをキシレン 60mlに加え、窒素雰囲気下120℃で40分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、標題化合物 3.42gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.90(t, 9H), 1.07-1.11(m, 6H), 1.30-1.39(m, 6H), 1.52-1.60(m, 6H), 7.29(d, 1H), 7.39-7.47(m, 5H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.71-7.75(m, 2H).

(162b) 5-(5-アセトキシピリジン-2-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(トリ-n-ブチルスタニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 3.42g、5-アセトキシ-2-クロロピリジン 1.57g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 352mgをキシレン 40mlに加え窒素雰囲気下120℃で8.5時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、標題化合物 953mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.36(s, 3H), 7.44-7.56(m, 6H), 7.62-7.68(m, 3H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.40(dd, 1H).

### 実施例 163

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-(5-アセトキシピリジン-2-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 953mg、炭酸カリウム 192mgをメタノール 50mlに加え室温で30分間攪拌後、さらにメタノール 50mlを加え40℃で15分間攪拌した。反応混合物は酢酸エチルで希釈し、シリカゲルにて濾過した。濾液は減圧濃縮

し、エーテル-メタノール系溶媒で洗浄し、標題化合物 786mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.19 (dd, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 5H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

#### 実施例 164

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

*Tetrahedron* 50(1), 275, (1994)に従って調製した 2-トリブチルスズピリミジン 63mg、5-プロモ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 50mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 5mgをキシレン 2mlに加え、窒素雰囲気下120℃で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、標題化合物 10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.15(t, 1H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 8.70(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.76(d, 1H).

#### 実施例 165

3-(2-ヒドロキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-メトキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 20mgを5N塩酸 3mlに加え3時間加熱還流し、濃塩酸 0.5mlを加えさらに1時間攪拌した。反応混合物は減圧濃縮し、エーテルで洗浄し、標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.44(d, 1H), 7.08(brs, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.52-7.62(m, 6H), 8.02-8.06(m, 1H), 8.18(d, 1H), 8.62(d, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.82(dd, 1H).

#### 実施例 166

1-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

1-(3-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピ



リジル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 150 mg、チオシアン酸アンモニウム 63 mg を酢酸 2 ml に加え、室温で1時間攪拌後、臭素 0.022 ml を加え1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-水に分配し、20%炭酸カリウム水溶液で中和した。有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル/ヘキサン系）で精製し、標題化合物 58 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 5.37(brs, 1H), 6.76(d, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.41-7.80(m, 8H), 8.28-9.40(m, 2H), 8.59-8.61(m, 1H).

#### 実施例 167

1, 3-ジフェニル-4-メチル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

2, 5-ジブromo-4-メチルピリジンから参考例 4, 5, 6 および実施例 32 に準じて、標題化合物（収率 27%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.10(s, 3H), 7.27(ddd, 1H), 7.30-7.51(m, 12H), 7.76(ddd, 1H), 8.66-8.70(m, 1H).

#### 実施例 168

1-フェニル-3-[N-(N'-フェニルウレイレニル)]-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 50 mg とイソシアン酸フェニル 25 mg をテトヒドロフラン 1 ml に溶解し、室温にて2時間、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、ジエチルエーテルを加え生じた結晶を濾取し、標題化合物 30 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.03-7.14(m, 3H), 7.17-7.33(m, 4H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.59(br s, 1H), 7.68-7.76(m, 2H), 8.02(d, 1H), 8.54-8.57(m, 1H), 8.58(br s, 1H), 9.00(d, 1H).

#### 実施例 169

3-ベンゾイルアミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒ

ドロピリジン-2-オン

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 30mgを塩化メチレン 1mlおよびピリジン 1mlに溶解し、氷冷下塩化ベンゾイル 19mgを加え室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルにて希釈し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、溶媒を濃縮後生じる粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し標題化合物 35mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.47-7.60(m, 8H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.95-8.00(m, 2H), 8.12(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.28(d, 1H), 9.35(br s, 1H).

## 実施例 170

3-ベンジルアミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 40mgと水素化ナトリウム 10mgをトルエン 1mlに加え、70℃にて塩化ベンジル 30mgを滴下した。30分間攪拌した後、さらに1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン系)で精製し、標題化合物 13mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4.48(d, 2H), 5.60(br t, 1H), 6.86(d, 1H), 7.15(ddd, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.40-7.56(m, 9H), 7.66(ddd, 1H), 8.55-8.58(m, 1H).

## 実施例 171

3-(2-シアノフェニル)-1-シクロペンチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 2.00gを原料とし、プロモシクロペンタン 5.94gと炭酸カリウム 5.50gを用いる常法によりN-アルキル化し、3-ブromo-1-シクロペンチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

506mgを得、さらに150mgから実施例32に準じて標題化合物 120mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.73-2.02(m, 6H), 2.23-2.35(m, 2H), 5.37(quintet, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70-7.79(m, 3H), 8.11(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

#### 実施例 172

1 - { 3 - [ 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル-オキシ ] フェニル } - 3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

参考例6に従い合成される3-ブromo-1-(3-メトキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.02gより実施例18に従い、3-ブromo-1-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 0.99gを得た。これをテトラヒドロフラン 30mlとN,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、トリフェニルホスフィン 1.52g、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジノール 1.36gを加え、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシラート40%トルエン溶液 2.52gを滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、1-{3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル-オキシ]フェニル}-3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 0.98gを得た。さらにこの化合物から実施例32に従い、標題化合物 0.85gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.73-1.87(m, 2H), 1.88-2.02(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 3.70-3.80(m, 2H), 4.50-4.58(m, 1H), 5.14(s, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.30-7.38(m, 5H), 7.40-7.49(m, 2H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 173

3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル 1-オキサイド) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1-フェニル-1,

2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.00 g をクロロホルム 30 ml に溶解後、60%メタ-クロロ過安息香酸 0.99 g を加え室温にて2時間攪拌し、60%メタ-クロロ過安息香酸 1.00 g をさらに加えて3時間攪拌した。反応液に1N 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 0.46 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.21-7.27(m, 1H), 7.36(dt, 1H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.50-7.54(m, 4H), 7.61(dd, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.21(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

#### 実施例 174

##### 3-フェニルアミノ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 53 mg とアニリン 23 mg をトルエン 10 ml に溶解し、酢酸パラジウム 2 mg、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 7 mg、ナトリウム *tert*-ブトキシド 23 mg を加え、110℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、シリカゲル濾過し、エーテルで洗浄、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカ)(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して、標題化合物を 47 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.06(tt, 1H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.38(tt, 2H), 7.43-7.56(m, 5H), 7.67(d, 1H), 7.69(td, 1H), 7.75(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-Mass; 340 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 175

##### 3-フェノキシ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリ

ジン-2-オン 100mg とフェノール 58mg をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、炭酸カリウム 84mg、ヨウ化銅 6mg を加え、150℃にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 66mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.13-7.19(m, 3H), 7.26-7.27(m, 2H), 7.36-7.54(m, 7H), 7.60-7.61(m, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 8.03-8.04(m, 1H), 8.54-8.57(m, 1H).

ESI-Mass; 341 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 176

3-(1-アダマンチルアミノ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 27mg と 1-アダマンチルアミン 130mg をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、水素化ナトリウム 20mg を加えて、窒素雰囲気下 130℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 3mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.19-2.29(m, 16H), 7.06-7.33(m, 3H), 7.34-7.61(m, 5H), 7.66-7.69(m, 1H), 8.08-8.11(m, 2H).

ESI-Mass; 398 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 177

3-[4-(2-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 29mg と 1-

(2-シアノフェニル)ピペラジン 200mgに溶解し、130℃にて72時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.20-3.22(m, 4H), 3.50-3.56(m, 4H), 7.00-7.13(m, 3H), 7.32-7.61(m, 10H), 7.79-7.84(m, 2H).

ESI-Mass; 434 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 178

##### 3-(1-アダマンチル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-プロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 40mgをテトラヒドロフラン 10mlに溶解し、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 5mgとヨウ化銅(I) 1.2mgを加え、窒素雰囲気下室温にて攪拌しながら、1-アダマンチルジンクプロミド (0.5Mテトラヒドロフラン溶液) 0.4mlを滴下した。窒素雰囲気下室温にて一晚攪拌した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.44-2.19(m, 15H), 7.13(ddd, 1H), 7.31-7.55(m, 6H), 7.66(td, 1H), 7.93(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.55-8.58(m, 1H).

ESI-Mass; 383 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 179

##### 3-(1,1-ジシクロヘキシル-1-ヒドロキシメチル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-メトキシカルボニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 13mgをテトラヒドロフラン 20mlに溶解し、窒素雰囲気下氷冷攪拌しながらシクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0M-ジエチルエーテル溶液) 0.05mlを

滴下した。室温まで昇温しながら3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.89-1.84(m, 20H), 2.72-2.90(m, 2H), 7.12-7.06(m, 1H), 7.25-7.49(m, 8H), 7.59-7.68(m, 1H), 8.50-8.54(m, 1H).

ESI-Mass; 443 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 180

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 718mg アセトニトリル 40mlに溶解し、ベンジルブロミド 383mgを加え、70℃で一晩攪拌した。ベンジルブロミド 383mgをさらに加え、70℃で二晩攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣をメタノール 30mlに溶解し、0℃に冷却攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 265mgを加え、0℃から室温まで昇温しながら一晩攪拌した。水を加え、減圧下溶媒留去し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 550mg得た。このうち 270mgをジメチルホルムアミド 20mlに溶解し、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート 179mg、炭酸セシウム 313mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 15mgを加えて120℃にて1時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 174mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.40(m, 2H), 2.70(t, 2H), 3.43(d, 2H),

3.68(s, 2H), 6.05(t, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.24(m, 1H), 7.30(t, 2H), 7.36(d, 2H), 7.44(t, 1H), 7.54(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.70-7.77(m, 3H), 8.19(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.60(dd, 1H).

#### 実施例 181

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-フェニルアミノカルボニル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 41mgをジクロロメタン 5mlに溶解し、氷冷下、オキザリルクロリド 25mgジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、アニリン 13mgとトリエチルアミン 0.03mlのジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下3時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 11mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.15(tt, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.55-7.42(m, 6H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.65(td, 1H), 7.73-7.79(m, 2H), 7.85(brs, 1H), 8.06(d, 1H), 8.25(d, 1H).

#### 実施例 182

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(1-フェニルベンズイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 24mgをジクロロメタン 20mlに溶解し、氷冷下、オキザリルクロリド 16mgのジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液



を、氷冷下、N-フェニル-1,2-フェニレンジアミン 21mgのジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩攪拌した。ジクロロメタンを減圧下留去し、酢酸 10mlを加え、100℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸を減圧下留去し、反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を18mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.19-7.30(m, 4H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.39-7.43(m, 4H), 7.44-7.45(m, 1H), 7.46-7.47(m, 1H), 7.55-7.61(m, 3H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.68(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.81-7.84(m, 1H), 7.87(d, 1H).

ESI-Mass; 465 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 183

#### 3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ベンゾチアゾルイル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンと2-クロロフェニルボロン酸から参考例3に準じて合成される、3-(2-クロロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 19mg をジクロロメタン 20mlに溶解し、氷冷下、オキザリルクロリド 11mgのジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、2-アミノベンゾチオール 22mgのジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、ジクロロメタンを減圧下留去し、ポリリン酸 1mlを加え、180℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）

で精製して、白色結晶の標題化合物を 4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.32-7.35(m, 2H), 7.37-7.41(m, 1H), 7.46-7.51(m, 4H), 7.51-7.55(m, 4H), 7.87-7.89(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.42(d, 1H).

ESI-Mass; 415 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 184

#### 3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ベンゾオキサゾルイル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンと 2-クロロフェニルボロン酸から参考例 3 の合成法に準じて合成される、3-(2-クロロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 19mg をジクロロメタン 20ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 11mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、2-アミノフェノール 19mg のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、ジクロロメタンを減圧下留去し、ポリリン酸 1ml を加え、180℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷下、1N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.31-7.38(m, 4H), 7.45-7.57(m, 8H), 7.69-7.71(m, 1H), 8.29(d, 1H), 8.49(d, 1H).

ESI-Mass; 399 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 185

#### 3-(2-クロロフェニル)-5-フェノキシメチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 24mgをテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、フェノール 9.4mg、トリフェニルホスフィンポリマー (3mmol/gレジン) 33mg、1,1'-アゾビス (N,N-ジメチルホルムアミド) 17mgを加え、60℃で一晩攪拌した。さらに、トリフェニルホスフィンポリマー (3mmol/gレジン) 50mg、1,1'-アゾビス (N,N-ジメチルホルムアミド) 30mgを加え、60℃で一晩攪拌した。室温まで冷却後酢酸エチルを加え、セライト濾過によりトリフェニルホスフィンポリマーを除き、濾液を水および1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 12mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.87(s, 2H), 6.97(dd, 2H), 7.01(dd, 1H), 7.26-7.34(m, 4H), 7.40-7.51(m, 7H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.60(d, 1H).

ESI-Mass; 388 [M<sup>+</sup>+H]

#### 実施例 186

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 99mgアセトニトリル 10mlに溶解し、ベンゼンスルホン酸メチル 2mlを加え、100℃で二晩攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒留去した。残渣をメタノール 10mlに溶解し、0℃に冷却攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 1gを5時間おきに5回加えた。さらに、0℃にて一晩攪拌した後、減圧下溶媒留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、3-ブromo-5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 107mg得た。これをジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサポリネート 81mg、炭酸セシウム 142mg、

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 7mgを加えて窒素雰囲気下 140℃にて2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.26(s, 3H), 2.30-2.50(m, 1H), 2.90-2.98(m, 1H), 3.15(dd, 1H), 3.31-3.40(m, 1H), 3.85(t, 1H), 5.72-5.78(m, 1H), 5.79-5.85(m, 1H), 7.40(d, 1H), 7.40-7.57(m, 5H), 7.60(td, 1H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.72-7.73(m, 1H), 7.74-7.75(m, 1H), 7.76(d, 1H).

#### 実施例 187

##### 3-(2-ピリジルエテニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 23mgをアセトニトリル 20 mlに溶解し、酢酸パラジウム 0.2mg、トリ-*o*-トリルホスフィン 4.3mg、トリエチルアミン 0.04mlを加え、窒素雰囲気下110℃にて一晚攪拌した。2-ビニルピリジン 9.2mgを加え、窒素雰囲気下110℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 2mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.12-7.16(m, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.51-7.55(m, 2H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.64(dt, 1H), 7.70-7.79(m, 1H), 7.78-7.82(m, 1H), 8.03-8.07(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.57-8.63(m, 2H).

ESI-Mass; 352 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 188

##### 3-(4-クロロフェニルチオ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 25mgをジメチルホルムアミド 20 mlに溶解し、水酸化ナトリウム 3mg、ヨウ化銅 2mgを加え、窒素雰囲気下150℃にて一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.17(ddd, 1H), 7.30(d, 1H), 7.39-7.56(m, 9H), 7.61(d, 1H), 7.67(td, 1H), 8.08(d, 1H), 8.52-8.54(m, 1H).

ESI-Mass; 391 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 189

#### 3-(2-クロロフェニル)-5-シクロヘキシル-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-ブロモ-1-フェニル-3-ヨード-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンと2-クロロフェニルボロン酸から、参考例3の合成に準じて得られる5-ブロモ-3-(2-クロロフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 30mgをテトラヒドロフラン 20mlに溶解し、塩化[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II) 1mgを加え、窒素雰囲気下攪拌しながら、シクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0Mエーテル溶液) 0.1mlを滴下した。窒素雰囲気下室温にて一晩攪拌後、1時間加熱還流した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール系）で精製して、標題化合物を 6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15-1.47(m, 5H), 1.53-1.93(m, 5H), 2.35(m, 1H), 6.99-7.34(m, 3H), 7.36-7.60(m, 8H).

ESI-Mass; 364 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 190

#### 3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピ

リジン-2-オン

3-メトキシカルボニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンのエステル基を常法に従い脱保護して得られるカルボン酸体 25mgをジクロロメタン 20mlに溶解し、氷冷下オキザリルクロリド 16mgのジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンを加えた。この溶液を、氷冷下、o-フェニレンジアミン 17mgのジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩攪拌した。ジクロロメタンを減圧下留去し、メタノールを加え5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 1.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.10-7.94(m, 13H), 8.57(d, 1H), 8.60(m, 1H), 9.43(d, 1H).

ESI-Mass; 365 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 191

3-(2-ピリドン-1-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 40mgと2-ヒドロキシピリジン 23mgをジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、炭酸カリウム 34mg、ヨウ化銅 3mgを加え、140℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカ）（クロロホルム-メタノール系）で精製して、標題化合物を 10mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.24(td, 1H), 6.69(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.45-7.57(m, 6H), 7.73(td, 1H), 8.33(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

## 実施例 192

3-シクロヘキシル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ブromo-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 34mgをテトラヒドロフラン 10mlに溶解し、塩化[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II) 1mg を加え、窒素雰囲気下撹拌しながら、シクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0Mエーテル溶液) 0.1mlを滴下した。窒素雰囲気下室温にて1時間撹拌後、72時間加熱還流した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製して、標題化合物を 5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.22-1.52(m, 5H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.81-1.89(m, 2H), 1.97- 2.04(m, 2H), 2.90-2.99(m, 1H), 7.18(ddd, 1H), 7.53-7.55(m, 6H), 7.71(td, 1H), 7.78(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

## 実施例 193

3-[2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 53mgを20%含水エタノール 10mlに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 19mgと酢酸ナトリウム 17mgを加えて、24時間加熱還流した。さらに、塩酸ヒドロキシルアミン 19mgと酢酸ナトリウム 17mgを加えて、36時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、析出してくる結晶を水で洗浄、乾燥し、アミドオキシム体を 50mg 濾取した。このうち、20mgをトルエン 4mlに溶解し、無水酢酸 16mgを加え、96時間加熱還流した。室温まで冷却した後、氷冷下炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.56(s, 3H), 7.18(ddd, 1H), 7.38-7.59(m,

8H), 7.72(ddd, 1H), 7.71(ddd, 1H), 8.08(ddd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-Mass; 410 [M<sup>+</sup>+H]

前記実施例 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 194

3-(2-シアノフェニル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.01(s, 3H), 7.46-7.56(m, 8H), 7.62-7.68(m, 3H), 7.78-7.81(m, 2H).

#### 実施例 195

3-(2-シアノフェニル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピ  
リジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.56(s, 3H), 7.07(d, 1H), 7.40-7.66(m, 9H), 7.76-7.80(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.30(d, 1H).

#### 実施例 196

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピ  
リジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.36(s, 3H), 7.42-7.56(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 8.26(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.41-8.42(m, 1H).

#### 実施例 197

3-(2-シアノフェニル)-5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピ  
リジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.36(s, 1H), 7.43-7.57(m, 8H), 7.63(dt, 1H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.41-8.42(m, 1H).

#### 実施例 198

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒド  
ロピリジン-2-オン



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.20(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.51-7.60(m, 6H), 7.68(dd, 1H), 7.75(dt, 1H), 7.83(dd, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.51(d, 1H), 8.55(d, 1H).

実施例 1 9 9

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピラジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.46-7.57(m, 6H), 7.66(dt, 1H), 7.75-7.81(m, 2H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.93(d, 1H).

実施例 2 0 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.69(s, 3H), 6.67(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.44-7.66(m, 8H), 7.78-7.81(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.34(d, 1H).

実施例 2 0 1

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-チアゾイル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.31(d, 1H), 7.45-7.56(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.25(d, 1H).

実施例 2 0 2

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(4-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.46-7.59(m, 7H), 7.66(dt, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.31(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.74(d, 1H), 9.16(d, 1H).

実施例 2 0 3

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(5-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.47-7.58(m, 6H), 7.66(dt, 1H), 7.75(d, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.92(s, 2H), 9.22(s, 1H).

実施例 2 0 4

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(3-ピリダジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.46-7.56(m, 7H), 7.66(dt, 1H), 7.77-7.83(m, 3H), 8.32(d, 1H), 8.54(d, 1H), 9.15(dd, 1H).

実施例 2 0 5

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(4-ピリダジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.48-7.61(m, 7H), 7.67(dt, 1H), 7.79-7.83(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.00(d, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.40(dd, 1H).

実施例 2 0 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.96(s, 3H), 6.67(dd, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.44-7.66(m, 8H), 7.77-7.81(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.33(d, 1H).

実施例 2 0 7

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(チアゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.46-7.57(m, 6H), 7.66(ddd, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 7.87(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.76(s, 1H).

実施例 2 0 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.12-2.19(m, 2H), 2.46-2.50(m, 2H), 2.65-2.69(m, 2H), 6.36(s, 1H), 7.45-7.57(m, 6H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.76-7.79(m, 2H), 7.88(d, 1H).

実施例 2 0 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(5,6-ジヒドロ-1,4-ジオキシン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.12-4.14(m, 2H), 4.21-4.23(m, 2H), 7.42-7.78(m, 12H).

実施例 2 1 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(1-ナフチル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.41-7.67(m, 9H), 7.55-7.83(m, 2H), 7.88-7.94(m, 2H), 8.02(ddd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.83(d, 1H).

ESI-Mass; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

実施例 2 1 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ナフチル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.44-7.58(m, 4H), 7.61-7.70(m, 3H), 7.78-7.82(m, 2H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.95-7.96(m, 1H), 8.00(ddd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

ESI-Mass; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

実施例 2 1 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(8-キノリニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.43-7.50(m, 3H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 8.03-8.10(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.68-8.72(m, 2H), 8.87(d, 1H), 8.98(dd, 1H).

ESI-Mass; 401 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

実施例 2 1 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.45-7.51(m, 1H), 7.59(ddd, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.75-7.82(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.10(ddd, 1H), 8.15-8.20(m, 1H), 8.28(d, 1H), 8.39-8.41(m, 1H), 8.53-8.56(m, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.84(d, 1H),

8.98-8.90(m, 1H).

ESI-Mass; 351 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 2 1 4

5-[(1-ベンゼンスルフォニル)インドール-2-イル]-3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.70(d, 1H), 7.23-7.43(m, 4H), 7.45-7.56(m, 5H), 7.65(d, 1H), 7.68(td, 2H), 7.78(td, 2H), 7.83(d, 1H), 8.02(ddd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

ESI-Mass; 529 [M<sup>+</sup>+H]

前記実施例 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 2 1 5

1-(4-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.86(brs, 1H), 6.76(td, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.28(td, 2H), 7.44(dt, 1H), 7.60(td, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.71-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

実施例 2 1 6

5-(3-アミノピリジン-2-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.05(brs, 2H), 7.07-7.08(m, 2H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.51-7.53(m, 4H), 7.62(ddd, 1H), 7.75-7.78(m, 1H), 7.79-7.82(m, 1H), 7.99(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.15(dd, 1H).

実施例 2 1 7

5-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.77(brs, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.39-7.52(m, 7H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 8.08(dd, 1H), 8.13(d, 1H),

8.22(d, 1H).

実施例 2 1 8

1-(3-アミノフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.85(brs, 2H), 6.76(ddd, 1H), 6.84(t, 1H), 6.86(ddd, 1H), 7.14(t, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.45(dt, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.71-7.78(m, 2H), 8.69-8.71(m, 3H), 8.75(d, 1H).

実施例 2 1 9

3-(2-アミノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 7.23-7.37(m, 3H), 7.40-7.47(m, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.56-7.66(m, 5H), 7.88(ddd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.59-8.64(m, 1H).

実施例 2 2 0

3-(3-アミノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.70(br s, 2H), 6.68-6.72(m, 1H), 7.13-7.26(m, 3H), 7.42-7.56(m, 5H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.64-7.76(m, 2H), 8.22(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 2 1

3-(4-アミノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.77(br s, 2H), 6.70-6.76(m, 2H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.42-7.60(m, 6H), 7.64-7.75(m, 3H), 8.15(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 2 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-アミノトルエン-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.21(s, 3H), 3.76(s, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.44(td, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(td, 1H), 7.73(td, 1H), 7.78(td, 2H), 8.29(s, 2H), 8.59(ddd, 1H).

ESI-Mass; 379 [M<sup>+</sup>+H]

前記実施例 3 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 2 2 3

3-ベンゼンスルフォニルアミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.31-7.33(m, 2H), 7.44-7.60(m, 7H), 7.76(dt, 1H), 7.92-7.95(m, 2H), 7.97(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.56-8.58(m, 1H).

実施例 2 2 4

3-(2-シアノフェニル)-5-ベンゼンスルフォニルアミノ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.26-7.27(m, 1H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.41-7.65(m, 10H), 7.70-7.73(m, 1H), 7.83-7.86(m, 2H).

実施例 2 2 5

3-(2-シアノフェニル)-5-[(3-メタンスルフォニルアミノ)ピリジン-2-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.40(s, 3H), 7.43-7.48(m, 4H), 7.50-7.54(m, 4H), 7.64-7.66(m, 2H), 7.74(dd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.77(dd, 1H).

実施例 2 2 6

3-[2-(メチルスルフォニルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.96(s, 3H), 7.25(ddd, 1H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.43-7.63(m, 9H), 7.76(ddd, 1H), 8.30(br s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.60-8.64(m, 1H).

実施例 2 2 7

3-[4-(メタンスルフォニルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒ

ドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.01(s, 3H), 6.57(br s, 1H), 7.20-7.28(m, 3H), 7.45-7.61(m, 6H), 7.77(ddd, 1H), 7.79-7.85(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.60-8.64(m, 1H).

## 実施例 2 2 8

3-[3-(メタンスルフォニルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.92(s, 3H), 6.98(br s, 1H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.36-7.61(m, 8H), 7.69-7.78(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 1 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 2 2 9

5-[6-アセチルアミノ]ピリジン-2-イル]-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.22(s, 3H), 7.33(dd, 1H), 7.44-7.80(m, 10H), 7.85(d, 1H), 8.08-8.12(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.28(d, 1H).

## 実施例 2 3 0

3-[2-(アセチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.96(s, 3H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.30(ddd, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.56-7.64(m, 4H), 7.72(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.16(br s, 1H).

## 実施例 2 3 1

3-[2-(ジアセチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.28(s, 6H), 7.18(ddd, 1H), 7.23-7.27(m,

1H), 7.42-7.60(m, 9H), 7.71(ddd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.54-8.58(m, 1H).

#### 実施例 2 3 2

##### 3-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.11(s, 3H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.42-7.56(m, 6H), 7.60(d, 1H), 7.64-7.77(m, 3H), 7.83-7.87(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

#### 実施例 2 3 3

##### 3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.15(s, 3H), 7.21(ddd, 1H), 7.34(br s, 1H), 7.44-7.57(m, 8H), 7.59(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.21(s, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

前記実施例 1 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 2 3 4

##### 3-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.00(s, 6H), 6.75-6.80(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.41-7.54(m, 5H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.73(ddd, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.14-8.17(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

前記実施例 1 5 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 2 3 5

##### 5-[(6-アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.46-7.60(m, 6H), 7.64(dt, 1H), 7.74(dd,



1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.91-7.95(m, 2H), 8.14-8.17(m, 2H), 8.52(d, 1H).

前記実施例 16 のルート 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 236

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-シアノピリジン-6-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.46-7.57(m, 6H), 7.60(dd, 1H), 7.66(dt, 1H), 7.79-7.83(m, 3H), 7.89(dd, 1H), 8.29(d, 1H), 8.41(d, 1H).

実施例 237

3-(3-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 6.74-6.78(m, 1H), 7.15-7.26(m, 3H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.47-7.61(m, 5H), 7.83(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.41(s, 2H), 8.57-8.62(m, 1H), 9.43(br s, 1H).

実施例 238

3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 6.79-6.84(m, 2H), 7.28(ddd, 1H), 7.47-7.59(m, 5H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 9.57(br s, 1H).

前記実施例 19 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

実施例 239

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.34(s, 6H), 2.74(t, 2H), 4.10(t, 2H), 7.01-7.05(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 240

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピペリジノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.39-1.48(m, 2H), 1.56-1.64(m, 4H), 2.46-2.56(m, 4H), 2.78(t, 2H), 4.14(t, 2H), 6.99-7.03(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 4 1

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピロリジノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.76-1.86(m, 4H), 2.57-2.70(m, 4H), 2.92(t, 2H), 4.16(t, 2H), 7.03(ddd, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 4 2

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.03(d, 12H), 2.83(t, 2H), 3.04(heptet, 2H), 3.92(t, 2H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.07(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 4 3

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.96(tt, 2H), 2.24(s, 6H), 2.44(t, 2H), 4.05(t, 2H), 7.00(ddd, 1H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 4 4

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピペリジノプロピルオキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.37-1.50(m, 2H), 1.53-1.64(m, 4H), 1.97(tt, 2H), 2.30-2.45(m, 4H), 2.47(t, 2H), 4.04(t, 2H), 6.97-7.02(m, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.70-7.82(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

実施例 2 4 5

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(モルフォリノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.48-2.65(m, 4H), 2.81(t, 2H), 3.68-3.80(m, 4H), 4.15(t, 2H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.06-7.13(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 7.78(dd, 2H), 8.28-8.33(m, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

実施例 2 4 6

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.07(t, 6H), 2.64(q, 4H), 2.89(t, 2H), 4.08(t, 2H), 7.01(ddd, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.31(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

実施例 2 4 7

3-[3-(ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.34(s, 6H), 2.74(t, 2H), 4.13(t, 2H), 6.92-6.98(m, 1H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.37-7.42(m, 1H), 7.44-7.56(m, 6H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.75(ddd, 1H), 8.25(s, 2H), 8.59-8.63(m, 1H).

実施例 2 4 8

3-[4-(ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ

ロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.35(s, 6H), 2.76(t, 2H), 4.12(t, 2H), 6.95-7.00(m, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.43-7.54(m, 5H), 7.59(ddd, 1H), 7.73(ddd, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.17-8.20(m, 2H), 8.59-8.62(m, 1H).

## 実施例 2 4 9

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(4-ピペリジノブチル-1-オキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.38-1.46(m, 2H), 1.54-1.61(m, 4H), 1.62-1.71(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H), 2.30-2.43(m, 6H), 4.01(t, 2H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

前記実施例 2 9 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 2 5 0

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(ピロリジノメチル)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.74-1.84(m, 4H), 2.48-2.58(m, 4H), 3.69(s, 2H), 7.14-7.25(m, 2H), 7.38-7.51(m, 4H), 7.61(d, 1H), 7.63(ddd, 1H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

## 実施例 2 5 1

1-[3-[(4-アセチルピペラジノ)メチル]フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.07(s, 3H), 2.45(dd, 4H), 3.45(dd, 2H), 3.58(s, 2H), 3.63(dd, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.40-7.54(m, 5H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.73-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

前記実施例 3 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 2 5 2

3-(2-シアノフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24-7.30(m, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.61-7.82(m, 7H), 8.31(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.60-8.63(m, 1H).

実施例 2 5 3

1-フェニル-3-(2-ピラジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.21-7.25(m, 1H), 7.49-7.59(m, 5H), 7.72-7.79(m, 2H), 8.46(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.65(dd, 1H), 9.14(d, 1H), 9.87(d, 1H).

実施例 2 5 4

1-フェニル-3-(2-ピリミジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.20(ddd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.44-7.54(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.45(d, 1H), 8.58-8.60(m, 1H), 8.82(d, 1H), 8.88(s, 1H), 8.89(s, 1H).

実施例 2 5 5

1-フェニル-5-(2-ピリジル)-3-(2-チアゾイル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.48-7.57(m, 6H), 7.78-7.80(m, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 9.29(d, 1H).

実施例 2 5 6

1-フェニル-3-(4-ピリミジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.48-7.59(m, 5H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.53(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H), 8.73-8.77(m, 2H), 9.27(dd, 1H), 9.40(d, 1H).

実施例 2 5 7

1-フェニル-3-(5-ピリミジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24-7.27(m, 1H), 7.48-7.61(m, 7H), 7.77(dt, 1H), 8.28(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.21(d, 1H), 9.22(s, 1H).

実施例 2 5 8

1-フェニル-3-(3-ピリダジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.25(m, 1H), 7.48-7.58(m, 6H), 8.55(d, 1H), 8.60(m, 1H), 8.78(dd, 1H), 9.14(dd, 1H), 9.34(d, 1H).

## 実施例 2 5 9

1-フェニル-3-(4-ピリダジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24-7.28(m, 1H), 7.47-7.62(m, 6H), 7.78(dt, 1H), 8.16(dd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.63-8.65(m, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.62(dd, 1H).

## 実施例 2 6 0

3-(2-メトキシピリジン-6-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.07(s, 3H), 6.73(dd, 1H), 7.46-7.56(m, 5H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.78(ddd, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.39(d, 1H), 8.66(ddd, 1H), 9.21(d, 1H).

## 実施例 2 6 1

3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.18(t, 1H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.65(dt, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.74-7.80(m, 1H), 7.99(ddd, 1H), 8.72-8.75(m, 5H), 8.82(dd, 1H).

## 実施例 2 6 2

3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.16(t, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.48-7.57(m, 5H), 8.19-8.23(m, 2H), 8.69-8.76(m, 3H).

## 実施例 2 6 3

3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(3-ピリジル)-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.19(t, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.94(ddd, 1H), 8.17(ddd, 1H), 8.70-8.80(m, 7H).

実施例 2 6 4

3-(2-シアノピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.17(t, 1H), 7.47-7.56(m, 6H), 8.14(dd, 1H), 8.70(dd, 1H), 8.72(d, 1H), 8.80(d, 1H), 8.85(d, 1H).

実施例 2 6 5

3-(2-シアノピリジン-3-イル)-1-(3-ピリジル)-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.20(t, 1H), 7.52(ddd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.97(ddd, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.71-8.76(m, 4H), 8.78(d, 1H), 8.81(dd, 1H), 8.66(d, 1H).

実施例 2 6 6

3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ニトロフェニル)-5-(2-ピリミジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.20(t, 1H), 7.49(ddd, 1H), 7.65-7.80(m, 5H), 7.98(ddd, 1H), 8.36(ddd, 1H), 8.46(t, 1H), 8.73-8.77(m, 4H).

実施例 2 6 7

1-フェニル-5-(2-ピリジル)-3-(チアゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.24-7.28(m, 1H), 7.48-7.58(m, 5H), 7.64(td, 1H), 7.79(dt, 1H), 8.23(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.64-8.66(m, 2H), 8.85(d, 1H).

実施例 2 6 8

3-(3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.09-2.16(m, 2H), 2.48-2.51(m, 2H), 2.87-2.91(m, 2H), 6.53(t, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.43-7.57(m, 6H), 7.75(dt, 1H),

8.17(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

実施例 2 6 9

3-(5,6-ジヒドロ-1,4-ジオキシン-2-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.18-4.20(m, 2H), 4.30-4.32(m, 2H), 7.19(ddd, 1H), 7.41-7.54(m, 5H), 7.63(td, 1H), 7.73(dt, 1H), 8.02(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

実施例 2 7 0

3-(2-ニトロフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.40-7.61(m, 8H), 7.68(ddd, 1H), 7.74(ddd, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.22-8.25(m, 2H), 8.60-8.63(m, 1H).

実施例 2 7 1

3-(4-ピフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.20-7.25(m, 1H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.42-7.57(m, 6H), 7.60-7.79(m, 7H), 7.90-7.95(m, 2H), 8.25(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.60-8.64(m, 1H).

実施例 2 7 2

3-(2-アセチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.59(s, 3H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.40-7.60(m, 8H), 7.63-7.67(m, 1H), 7.68-7.75(m, 1H), 8.16(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.57-8.61(m, 1H).

実施例 2 7 3

3-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46-7.64(m, 7H), 7.76(ddd, 1H), 8.20-8.26(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.61-8.65(m, 1H), 8.69(dd, 1H).



## 実施例 2 7 4

1-フェニル-3-(4-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.46-7.62(m, 6H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.61-8.64(m, 1H), 8.66(dd, 2H).

## 実施例 2 7 5

3-(4-ニトロフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.26(m, 1H), 7.47-7.58(m, 5H), 7.60(ddd, 1H), 7.76(ddd, 1H), 8.01-8.06(m, 2H), 8.26-8.31(m, 3H), 8.38(d, 1H), 8.61-8.65(m, 1H).

## 実施例 2 7 6

1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 5.10(s, 2H), 7.05-7.14(m, 2H), 7.17(dd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.30-7.48(m, 7H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.71-7.81(m, 3H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

## 実施例 2 7 7

1-(3-アセチルフェニル)-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.66(s, 3H), 7.24(ddd, 1H), 7.48(ddd, 1H), 7.61-7.69(m, 3H), 7.74-7.81(m, 4H), 8.07(ddd, 1H), 8.11(ddd, 1H), 8.32(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

## 実施例 2 7 8

3-[4-(tert-ブチルアミノスルフォニル)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.26(s, 9H), 4.46(s, 1H), 7.24(ddd, 1H), 7.46-7.58(m, 5H), 7.58-7.61(m, 1H), 7.76(ddd, 1H), 7.90-7.99(m, 4H), 8.26(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.61-8.64(m, 1H).

## 実施例 2 7 9

3-(1-ナフチル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.21(dd, 1H), 7.42-7.50(m, 3H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.71(td, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.87-7.90(m, 2H), 7.96-7.99(m, 1H), 8.20(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.84(d, 1H).

ESI-Mass; 376 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 2 8 0

3-(1-ナフチル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.19(ddd, 1H), 7.38-7.59(m, 9H), 7.71(td, 2H), 7.84-7.89(m, 3H), 8.18(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

ESI-Mass; 375 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 2 8 1

3-(8-キノリニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.18-7.23(m, 1H), 7.38-7.56(m, 3H), 7.84-7.58(m, 3H), 7.86-8.01(m, 3H), 8.19-8.23(m, 1H), 8.30-8.36(m, 2H), 8.56-8.62(m, 1H), 8.66-8.70(m, 1H), 8.91-8.97(m, 1H).

ESI-Mass; 377 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 2 8 2

3-(8-キノリニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.18(dd, 1H), 7.39-7.54(m, 4H), 7.55-7.65(m, 3H), 7.66-7.73(m, 2H), 7.85(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.94(dd, 1H).

ESI-Mass; 376 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 2 8 3

3-(2-ナフチル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.23-7.28(m, 1H), 7.48-7.53(m, 3H), 7.64(dt, 1H), 7.78(td, 1H), 7.85-7.91(m, 4H), 7.97(ddd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.64(ddd, 1H), 8.72(d, 1H), 8.81(d, 1H).

ESI-Mass; 376 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 2 8 4

3-(2-ナフチル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.21(dd, 1H), 7.44-7.50(m, 4H), 7.53-7.56(m, 3H), 7.62(dd, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.83-7.91(m, 2H), 7.92(td, 2H), 8.25(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.39(brs, 1H), 8.61-8.64(m, 1H).

## 実施例 2 8 5

3-(2-ピロリジノピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.00-2.04(m, 4H), 3.50(t, 4H), 7.74-7.78(m, 9H), 8.03(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.57-8.60(m, 2H).

ESI-Mass; 396 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 2 8 6

3-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.21-7.29(m, 2H), 7.46-7.57(m, 6H), 7.73(d, 1H), 7.75(td, 1H), 8.22(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H), 10.00(s, 1H).

ESI-Mass; 359 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 2 8 7

3-(2-クロロピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.24(ddd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.76(td, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(t, 1H), 8.31(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 8.75(d, 1H).

ESI-Mass; 360 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 2 8 8

3-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.99(dd, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.47-7.57(m, 5H), 7.59(dd, 1H), 7.76(tdd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.37(td, 1H), 8.57-8.58(m, 1H), 8.63(dt, 1H).

実施例 2 8 9

3-(2-エチルチオピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.39(t, 3H), 3.20(q, 2H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.44-7.59(m, 6H), 7.75(td, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.61(ddd, 1H), 8.78(d, 1H).

ESI-Mass; 386 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 2 9 0

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22(ddd, 1H), 7.47(td, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.62-7.67(m, 3H), 7.76(td, 1H), 7.81(td, 2H), 7.88-7.94(m, 2H), 7.98(d, 1H), 7.99(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

ESI-Mass; 400 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 2 9 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(1-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.54-7.65(m, 6H), 7.65-7.83(m, 4H), 7.93-8.02(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.57(ddd, 1H).

ESI-Mass; 400 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 2 9 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(8-キノリニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.18(ddd, 1H), 7.43(td, 1H), 7.48(dd,

1H), 7.61(td, 1H), 7.63(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.72(td, 1H), 7.78(dd, 1H),  
7.86(dd, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.36(d, 1H), 8.43(d, 1H),  
8.55-8.57(m, 1H), 8.95(dd, 1H).

#### 実施例 2 9 3

##### 3-[(1-ベンゼンスルフォニル)インドール-2-イル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6.95(d, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.26-7.33(m, 3H), 7.42(dt, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.50-7.56(m, 4H),  
7.60(dt, 1H), 7.71-7.77(m, 3H), 8.07(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.34(d, 1H),  
8.60(ddd, 1H).

#### 実施例 2 9 4

##### 3-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.20-7.28(m, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 7.79(td, 1H), 7.94-7.97(m, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.35(d, 1H),  
8.44(d, 1H), 8.60-8.63(m, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.74(dd, 1H), 8.81(d, 1H).

ESI-Mass; 352 [M<sup>+</sup>+H]

#### 実施例 2 9 5

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(ピロール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6.46-6.50(m, 1H), 6.79(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.23(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.72(brs, 1H).

前記実施例 1 6 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 2 9 6

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ニトロピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.43-7.54(m, 7H), 7.62-7.67(m, 2H), 7.73-7.76(m, 2H), 8.03(d, 1H), 8.24(dd, 1H), 8.82(dd, 1H).

実施例 2 9 7

3-(2-シアノフェニル)-5-[2-(2,6-ジメチルピロール-1-イル)ピリジン-6-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.17(s, 6H), 5.91(s, 2H), 7.12(dd, 1H), 7.45-7.56(m, 6H), 7.61(dd, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.78-7.80(m, 1H), 7.88(t, 1H), 8.35(d, 1H), 8.40(d, 1H).

実施例 2 9 8

5-(2-アミノピリジン-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.44(brs, 2H), 6.43(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 7.42-7.54(m, 7H), 7.63(dt, 1H), 7.76-7.78(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.26(d, 1H).

実施例 2 9 9

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-ニトロピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.47-7.59(m, 6H), 7.67(dt, 1H), 7.75-7.82(m, 3H), 8.35(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.55(d, 1H), 9.39(dd, 1H).

実施例 3 0 0

5-(2-ブロモピリジン-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.39(dd, 1H), 7.45-7.67(m, 9H), 7.78-7.80(m, 2H), 8.23(d, 1H), 8.34(d, 1H).

実施例 3 0 1

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.46-7.58(m, 6H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.78-7.81(m, 1H), 7.97(ddd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.83-

8.84(m, 1H).

実施例 3 0 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-モルフォリノピリジン-6-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.55(t, 2H), 3.83(t, 2H), 6.57(d, 1H), 6.97(d, 1H), 7.43-7.66(m, 8H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.18(d, 1H), 8.31(d, 1H).

実施例 3 0 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メトキシカルボニルピリジン-6-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.99(s, 3H), 7.44-7.57(m, 6H), 7.65(dt, 1H), 7.78-7.81(m, 3H), 7.91(t, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.37(d, 1H).

前記実施例 1 6 4 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 0 4

5-[4-(tert-ブチルアミノスルフォニル)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25(s, 9H), 4.72(br s, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.60-7.71(m, 4H), 7.73-7.83(m, 2H), 7.93-8.02(m, 4H), 8.73(dd, 1H), 8.79(d, 1H).

前記実施例 1 6 7 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 0 5。

3-(2-シアノフェニル)-4-メチル-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.12(s, 3H), 7.28(ddd, 1H), 7.38-7.52(m, 8H), 7.59(s, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 8.66-8.70(m, 1H).

前記実施例 1 6 8 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 306

1-フェニル-3-[N-(N'-フェニルチオウレイレニル)]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.19-7.24(m, 1H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.37-7.54(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.92(br s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.55-8.59(m, 1H), 9.33(br s, 1H), 10.03(d, 1H).

## 実施例 307

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-[N-(N'-フェニルウレイレニル)]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 6.95(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.41-7.61(m, 8H), 7.65(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.56-8.66(m, 1H), 9.02-9.10(m, 1H).

## 実施例 308

3-[4-[N-(N'-ブチルウレイレニル)フェニル]]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.90(t, 3H), 1.32(tt, 2H), 1.42(tt, 2H), 3.09(dt, 2H), 6.16(br t, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.47-7.54(m, 1H), 7.54-7.60(m, 4H), 7.69(d, 2H), 7.82(ddd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

前記実施例 169 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 309

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジンカルボニル)アミノ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.42-7.54(m, 7H), 7.63(ddd, 1H), 7.74-7.79(m, 3H), 7.92(ddd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.58(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 9.80(br s, 1H).

## 実施例 310



1-フェニル-3-[2-(1-ピロリジノ)アセチルアミノ]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.78-1.86(m, 4H), 2.66-2.74(m, 4H), 3.36(s, 2H), 7.20(ddd, 1H), 7.44-7.56(m, 5H), 7.66(d, 1H), 7.75(ddd, 1H), 8.07(d, 1H), 8.54-8.58(m, 1H), 9.12(d, 1H), 10.15(br s, 1H).

実施例 3 1 1

1-フェニル-3-[3-[1-(4-フェニルピペラジノ)]プロピオニルアミノ]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.66(t, 2H), 2.69-2.76(m, 4H), 2.80(t, 2H), 3.30-3.36(m, 4H), 6.81-6.86(m, 1H), 6.90-6.97(m, 2H), 7.18(ddd, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.40-7.53(m, 5H), 7.62-7.67(m, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.03(d, 1H), 8.53-8.57(m, 1H), 9.11(d, 1H), 10.56(br s, 1H).

実施例 3 1 2

3-(3-ピロリジノプロピオニル)アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.80-1.88(m, 4H), 2.58-2.67(m, 6H), 2.86(t, 2H), 7.17(ddd, 1H), 7.42-7.54(m, 5H), 7.65(d, 1H), 7.73(ddd, 1H), 8.03(d, 1H), 8.53-8.57(m, 1H), 9.11(d, 1H), 10.91(br s, 1H).

前記実施例 1 7 0 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 1 3

5-ベンジルアミノ-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.15(s, 2H), 6.70(d, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.36-7.43(m, 8H), 7.43-7.49(m, 3H), 7.59(ddd, 1H), 7.72-7.77(m, 2H).

実施例 3 1 4

3-ジベンジルアミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.52(s, 4H), 7.12(ddd, 1H), 7.16-7.33(m,

10H), 7.37-7.54(m, 7H); 7.63(ddd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.50-8.54(m, 1H).

### 実施例 3 1 5

#### 3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 52mgと5%パラジウム-炭素 20mgをメタノール 3mlに加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾過後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標題化合物 26mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.76(dd, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 6.93(dd, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.44(ddd, 1H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.73-7.80(m, 3H), 8.25(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.33(br s, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 1 7 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

### 実施例 3 1 6

#### 1-ベンジルオキシメチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.76(s, 2H), 5.63(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.26-7.42(m, 5H), 7.47(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64-7.80(m, 4H), 8.23(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.60-8.64(m, 1H).

### 実施例 3 1 7

#### 3-(2-シアノフェニル)-1-シクロペンチルメチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.32-1.42(m, 2H), 1.55-1.64(m, 2H), 1.65-1.75(m, 2H), 1.76-1.86(m, 2H), 2.53(ddd, 1H), 4.10(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.71-7.79(m, 3H), 8.16(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

### 実施例 3 1 8

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.22-1.35(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.68-1.78(m, 2H), 2.14-2.27(m, 1H), 2.61-2.76(m, 2H), 3.90-4.25(m, 4H), 7.22(ddd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.73(ddd, 2H), 7.78(dd, 1H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

実施例 3 1 9

1-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25-1.38(m, 2H), 1.68-1.81(m, 2H), 2.17-2.30(m, 1H), 2.70-2.86(m, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 4.15-4.32(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.28-7.38(m, 5H), 7.46(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.69-7.79(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

前記実施例 1 7 4 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 2 0

3-(ピロール-1-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.33(t, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.36(t, 2H), 7.45-7.57(m, 6H), 7.74(td, 1H), 8.10(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-Mass; 314 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 1

3-(2-シアノフェニルアミノ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.06(ddd, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.41-7.65(m, 9H), 7.71(td, 1H), 7.76(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

ESI-Mass; 365 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 2

3-(2-ピリジルアミノ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.80-6.86(m, 2H), 7.20(dd, 1H), 7.44-7.58(m, 6H), 7.70(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.59(d, 1H), 9.29(d, 1H).

ESI-Mass; 341 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 3

3-(1-イソキノリルアミノ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.15-7.24(m, 3H), 7.46-7.59(m, 5H), 7.66(t, 1H), 7.77(d, 2H), 7.80(td, 1H), 7.97(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.61(d, 1H), 9.11(s, 1H), 9.60(d, 1H).

ESI-Mass; 391 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 4

3-(1-インダゾリル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.52(dt, 1H), 7.06(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.31(td, 1H), 7.36(ddd, 1H), 7.43-7.57(m, 7H), 7.75(dt, 1H), 8.03(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.50(dd, 1H).

ESI-Mass; 365 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 5

3-(9-カルバゾイル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.29(m, 4H), 7.35-7.63(m, 9H), 7.52-7.57(m, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.43(dd, 1H), 8.46(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H).

実施例 3 2 6

3-(インドール-1-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 6.68(d, 1H), 7.17(td, 1H), 7.20-7.26(m, 2H), 7.47-7.55(m, 7H), 7.62(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.74(td, 1H), 8.27(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.61(ddd, 1H).

ESI-Mass; 364 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

実施例 3 2 7

3-(2-メチル-5-フェニルピロール-1-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 25mgをトルエン 10mlに溶解し、1-フェニル-1,4-ペンタンジオン 20mgとp-トルエンスルホン酸（水和物）0.2mgを加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.26(s, 3H), 6.10(d, 1H), 6.34(d, 1H), 7.21(tt, 1H), 7.17(ddd, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.28-7.32(m, 3H), 7.39-7.54(m, 5H), 7.66(td, 1H), 7.83(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.53 (ddd, 1H).

前記実施例 3 2 7 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 2 8

3-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.16(s, 6H), 5.92(s, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.56-7.43(m, 6H), 7.75(td, 1H), 8.07(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

実施例 3 2 9

3-(2-シアノフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

1-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 590mgから、10%パラジウム-炭素を用いる常法に従い接触水素添加し、標題化合物 382mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.22-1.34(m, 2H), 1.62-1.77(m, 2H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.55-2.63(m, 2H), 3.05-3.13(m, 2H), 4.00(d, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.58(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70-7.79(m, 3H), 8.17(d,

1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 3 2 9 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 3 0

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(4-ピペリジノオキシ)]フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.60-1.73(m, 2H), 1.98-2.07(m, 2H), 2.69-2.77(m, 2H), 3.08-3.17(m, 2H), 4.39-4.46(m, 1H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.38-7.48(m, 2H), 7.58-7.67(m, 2H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 3 3 1

1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 30mg をクロロホルム 2ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.04ml および塩化ベンゾイル 19mg を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標題化合物 25mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.22-1.52(m, 2H), 1.65-1.78(m, 1H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.28-2.41(m, 1H), 2.70-2.86(m, 1H), 2.88-3.06(m, 1H), 3.70-3.88(m, 1H), 3.90-4.23(m, 2H), 4.65-4.87(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.36-7.42(m, 5H), 7.46(dd, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.62-7.72(m, 2H), 7.72-7.79(m, 2H), 8.16(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 3 3 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 3 2

1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-

1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.22-1.38(m, 2H), 1.75-1.86(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.20-2.35(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.98-3.08(m, 1H), 3.79-3.87(m, 1H), 3.95(dd, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.61-4.70(m, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 7.72-7.80(m, 2H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

## 実施例 3 3 3

1-[3-(N-アセチルピペリジン-4-イル-オキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.77-2.02(m, 4H), 2.12(s, 3H), 3.37-3.45(m, 1H), 3.59-3.72(m, 2H), 3.75-3.83(m, 1H), 4.57-4.62(m, 1H), 7.01(ddd, 1H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.22(ddd, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.29(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

## 実施例 3 3 4

1-[3-(N-ベンゾイルピペリジン-4-イル-オキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.75-2.13(m, 4H), 3.30-3.47(m, 1H), 3.58-3.72(m, 1H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.88-4.03(m, 1H), 4.56-4.68(m, 1H), 6.99-7.03(m, 1H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.38-7.49(m, 7H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.28(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H).

## 実施例 3 3 5

1-[1-(ベンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イル]メチル-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 30mgをクロロホルム 2mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.04mlおよび塩化ベンゼンスルホン酸 23mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有

機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標題化合物 30mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.41-1.60(m, 2H), 1.77-1.85(m, 2H), 1.95-2.06(m, 1H), 2.20-2.31(m, 2H), 3.80-3.88(m, 2H), 3.98(d, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.45(ddd, 1H), 7.48-7.68(m, 6H), 7.70-7.79(m, 4H), 8.15(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

前記実施例 3 3 5 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 3 6

3-(2-シアノフェニル)-1-[1-(メタンスルフォニル)ピペリジン-4-イル]メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.43-1.56(m, 2H), 1.83-1.92(m, 2H), 2.17-2.30(m, 1H), 2.63-2.72(m, 2H), 2.77(s, 3H), 3.80-3.88(m, 2H), 4.03(d, 2H), 7.20-7.26(m, 1H), 7.44-7.51(m, 1H), 7.55-7.61(m, 1H), 7.63-7.72(m, 2H), 7.73-7.82(m, 2H), 8.17(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.59-8.64(m, 1H).

#### 実施例 3 3 7

1-[3-[1-(ベンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イル-オキシ]フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.90-2.10(m, 4H), 3.10-3.23(m, 4H), 4.38-4.45(m, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.05(ddd, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.52-7.66(m, 5H), 7.72-7.80(m, 5H), 8.25-8.28(m, 2H), 8.57-8.60(m, 1H).

#### 実施例 3 3 8

3-(2-シアノフェニル)-1-[3-[1-(メタンスルフォニル)ピペリジン-4-イル-オキシ]フェニル]-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.98-2.10(m, 4H), 2.81(s, 3H), 3.30-3.41(m, 4H), 4.56-4.62(m, 1H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.23(ddd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.61(ddd, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.73-7.80(m,



3H), 8.28(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

### 実施例 3 3 9

#### 3-(2-シアノフェニル)-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 80mgをクロロホルム 2mlに溶解し、ベンズアルデヒド 73mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 97mgおよび酢酸 41mgを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標題化合物 80mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.44(ddd, 2H), 1.68-1.76(m, 2H), 1.92-2.06(m, 3H), 2.37-2.93(m, 2H), 3.48(s, 2H), 4.01(d, 2H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.45(ddd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.70-7.78(m, 3H), 8.16(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.58-8.61(m, 1H).

前記実施例 3 3 9 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

### 実施例 3 4 0

#### 3-(2-シアノフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.38-1.50(m, 2H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.88-2.05(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.82-2.92(m, 2H), 4.01(d, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.70-7.80(m, 3H), 8.17(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H).

### 実施例 3 4 1

#### 1-[3-(N-メチルピペリジン-4-イル-オキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.80-1.93(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H),

2.23-2.37(m, 5H), 2.60-2.73(m, 2H), 4.33-4.42(m, 1H), 6.97-7.02(m, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.38-7.49(m, 2H), 7.58-7.68(m, 2H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.28-8.33(m, 2H), 8.58-8.62(m, 1H).

#### 実施例 3 4 2

1-[3-(N-ベンジルピペリジン-4-イル-オキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.78-1.88(m, 2H), 1.97-2.06(m, 2H), 2.26-2.35(m, 2H), 2.58-2.76(m, 2H), 4.33-4.41(m, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.04-7.08(m, 2H), 7.21(ddd, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.30-7.34(m, 4H), 7.40(dd, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.60(ddd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.30(s, 2H), 8.58-8.61(m, 1H).

#### 実施例 3 4 3

3-(4-スルファモイルフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-[4-(tert-ブチルアミノスルフォニル)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 80mgをトリフルオロ酢酸 3mlに溶解し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランに希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し生じた粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 60mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.31(ddd, 1H), 7.49-7.61(m, 5H), 7.82-7.90(m, 3H), 7.97-8.02(m, 2H), 8.03-8.07(m, 1H), 8.48(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.59-8.62(m, 1H).

前記実施例 1 8 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 4 4

3-シクロヘキシルアミノカルボニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.12-2.10(m, 10H), 3.97-4.04(m, 1H),

7.23(ddd, 1H), 7.43-7.58(m, 1H), 7.49-7.59(m, 4H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.79(td, 1H), 8.55-8.56(m, 1H), 8.57(d, 1H), 9.18(d, 1H), 9.64(d, 1H).

ESI-Mass; 374 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 3 4 5

3-(2-シアノフェニル)-5-(1-アダマンチルアミノカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.77-1.56(m, 7H), 1.97-2.15(m, 8H), 5.63(s, 1H), 7.42-7.54(m, 6H), 7.63(td, 1H), 7.74-7.78(m, 2H), 7.88(d, 1H), 8.12(d, 1H).

実施例 3 4 6

3-(1-アダマンチルアミノカルボニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.50-1.72(m, 12H), 1.99-2.15(m, 3H), 7.21-7.29(m, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.48-7.60(m, 4H), 7.75-7.80(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.60(ddd, 1H).

実施例 3 4 7

3-[1-[4-(2-シアノフェニル)ピペラジノ]カルボニル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.12-3.31(m, 4H), 3.59-3.79(m, 4H), 6.99-7.06(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.27-7.62(m, 8H), 7.75(td, 1H), 8.29(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-Mass; 462 [M<sup>+</sup>+H]

実施例 3 4 8

3-[(2-フェニルヒドラジノ)カルボニル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.53(d, 1H), 6.89(t, 1H), 6.94(d, 2H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.62-7.47(m, 5H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.80(dd, 1H), 8.56-8.57(m, 1H), 8.64(d, 1H), 9.16(d, 1H), 11.23(d, 1H).

ESI-Mass; 383  $[M^+ + H]$

実施例 3 4 9

3-フェニルアミノカルボニル-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.06-7.17(m, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.46-7.62(m, 5H), 7.73-7.83(m, 4H), 8.58(ddd, 1H), 8.63(d, 1H), 9.29(d, 1H), 11.86(brs, 1H).

実施例 3 5 0

(3 5 0 A) 3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロベンゼンスルフィニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(3 5 0 B) 3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニルチオ)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 38mgをジクロロメタン 10 mlに溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 15.4mgを加え、同温にて1時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸 10mgを加え、氷冷下2時間攪拌した後、30mlの酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロベンゼンスルフィニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 9mgと 3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 6mg を得た。

(3 5 0 A)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.27-7.33(m, 3H), 7.36(d, 1H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.48-7.57(m, 3H), 7.63-7.67(m, 2H), 7.87-7.92(m, 1H), 7.97(d, 1H), 8.70-8.76(m, 2H).

ESI-Mass; 441  $[M^+ + H]$

(3 5 0 B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.30-7.37(m, 2H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.56(t, 1H), 7.58(t, 1H), 7.34(d, 1H), 7.84-7.88(m, 1H), 7.89(t, 1H), 7.92(t, 1H), 8.24(d, 1H), 8.71(dd, 1H), 8.75(dd, 1H).

ESI-Mass; 457 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

前記実施例 1 8 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 5 1

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.45(s, 3H), 7.05(d, 1H), 7.34-7.43(m, 7H), 7.57(td, 2H), 7.62(ddd, 1H), 7.68(ddd, 1H), 8.18(d, 1H), 8.27(d, 1H).

ESI-Mass; 403 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 3 5 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.50(bris, 1.5H), 2.63(bris, 1.5H), 7.02(d, 1H), 7.14(t, 1H), 7.30-7.40(m, 7H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.65(d, 1H), 8.18-8.23(m, 1H), 8.24(d, 1H).

ESI-Mass; 403 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 3 5 3

3-(2-シアノフェニル)-5-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.39-7.49(m, 6H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.70-7.72(m, 1H), 7.72-7.74(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.37(d, 1H).

ESI-Mass; 457 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

#### 実施例 3 5 4

3-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-

1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.27(ddd, 1H), 7.48-7.63(m, 6H), 7.82(td, 1H), 7.83-7.89(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.60(dt, 1H), 9.38(d, 1H), 12.15(s, 1H).

ESI-Mass; 433 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 5 5

3-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.22-7.28(m, 2H), 7.50-7.63(m, 6H), 7.78-7.88(m, 3H), 8.58(dd, 1H), 8.61(ddd, 1H), 9.40(d, 1H).

ESI-Mass; 399 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 5 6

3-[1-(ピリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.10-7.13(m, 2H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.31-7.46(m, 8H), 7.69(dt, 1H), 7.77(td, 1H), 7.91(dt, 1H), 8.43(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 8.73-8.75(m, 2H).

ESI-Mass; 442 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 5 7

3-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.01-2.20(m, 4H), 2.56-2.66(m, 2H), 3.02-3.07(m, 2H), 3.58(s, 2H), 4.09-4.18(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.45-7.50(m, 4H), 7.52-7.60(m, 3H), 7.64(d, 1H), 7.74(td, 1H), 7.77-7.84(m, 2H), 8.48(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.58(ddd, 1H).

ESI-Mass; 538 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 5 8

3-(2-シアノフェニル)-5-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i,j]キノリン-2-イル)-

1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.30(qu, 2H), 3.02(t, 2H), 4.47(t, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.45-7.57(m, 7H), 7.65(td, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 8.22(d, 1H).

ESI-Mass; 429 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 5 9

3-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i,j]キノリン-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.20(qu, 2H), 2.98(t, 2H), 4.35(t, 2H), 7.03(d, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.44-7.58(m, 5H), 7.62(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.75(dt, 1H), 8.52(d, 1H), 8.57(ddd, 1H), 8.70(d, 1H).

ESI-Mass; 405 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 6 0

3-(1-フェニルベンズイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.05-7.21(m, 3H), 7.25-7.45(m, 6H), 7.47-7.65(m, 7H), 8.10(d, 1H), 8.54-8.59(m, 1H), 8.85-8.95(m, 1H), 9.22(d, 1H).

ESI-Mass; 441 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 6 1

3-(2-クロロフェニル)-5-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 6.92(td, 1H), 6.97-7.07(m, 4H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.18-7.24(m, 3H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.24(d, 1H).

ESI-Mass; 432 [M<sup>+</sup>+H]

## 実施例 3 6 2

3-(2-シアノフェニル)-5-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.04-7.09(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.44-7.60(m, 5H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.74-7.78(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 8.01(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.51(d, 1H).

ESI-Mass; 390  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 3 6 3

3-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.50(s, 3H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.45-7.69(m, 7H), 7.81(td, 1H), 7.88(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 9.40(d, 1H), 11.95-12.07(m, 1H).

ESI-Mass; 379  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 3 6 4

3-(5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.49(s, 3H), 7.12(t, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.31-7.72(m, 7H), 7.80(td, 1H), 7.87(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.59(ddd, 1H), 9.40(d, 1H), 11.94-12.07(m, 1H).

ESI-Mass; 379  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 3 6 5

3-(2-シアノフェニル)-5-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.92(dd, 2H), 2.36(t, 2H), 2.75(ddd, 2H), 3.05(d, 2H), 3.62(s, 2H), 4.58(tt, 1H), 7.26-7.41(m, 7H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.52-7.56(m, 4H), 7.65(td, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.73-7.81(m, 3H), 8.01(d, 1H).

ESI-Mass; 562  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 3 6 6

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



ル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.83(s, 3H), 6.85(dd, 1H), 7.24-7.47(m, 8H), 7.50(d, 2H), 7.60(dt, 1H), 8.15(s, 1H), 8.16(s, 1H).

ESI-Mass; 419 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 6 7

3-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.19-7.28(m, 1H), 7.48-7.63(m, 4H), 7.69-7.90(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.16-8.22(m, 1H), 8.34(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.58-8.62(m, 1H), 9.44(d, 1H), 12.20(brs, 1H).

ESI-Mass; 366 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 6 8

3-(2-シアノフェニル)-5-[1-(ピリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.29-7.34(m, 4H), 7.35-7.51(m, 8H), 7.59(td, 1H), 7.69(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.82(d, 1H), 7.84(dt, 1H), 8.91(dd, 2H).

ESI-Mass; 466 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

前記実施例 1 8 3 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 3 6 9

3-(2-クロロフェニル)-5-(5-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.32-7.37(m, 2H), 7.47-7.58(m, 7H), 7.61(ddd, 1H), 7.99(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.21-8.23(m, 1H), 8.39(d, 1H).

ESI-Mass; 483 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 7 0

3-(5-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.26-7.30(m, 1H), 7.51-7.64(m, 6H), 7.81-7.87(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.64(t, 1H), 9.50(d, 1H).

ESI-Mass; 450  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

#### 実施例 3 7 1

##### 3-(2-ベンゾチアゾルイル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.26-7.30(m, 1H), 7.41(t, 1H), 7.50-7.60(m, 6H), 7.84(t, 1H), 7.88-7.94(m, 1H), 7.98(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.60-8.63(m, 2H), 9.48-9.52(m, 1H).

ESI-Mass; 382  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

#### 実施例 3 7 2

##### 5-(2-ベンゾチアゾルイル)-3-[2-(2-ベンゾチアゾルイル)フェニル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.09-7.14(m, 2H), 7.25-7.33(m, 4H), 7.37(td, 1H), 7.42(td, 1H), 7.46-7.52(m, 4H), 7.80(ddt, 2H), 7.90(ddt, 2H), 7.95(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.30(d, 1H).

ESI-Mass; 514  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

前記実施例 1 8 4 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 3 7 3

##### 5-(2-ベンゾオキサゾルイル)-3-[2-(2-ベンゾオキサゾルイル)フェニル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.42(m, 7H), 7.44-7.73(m, 9H), 8.26(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.48(d, 1H).

ESI-Mass; 482  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

#### 実施例 3 7 4

##### 3-(2-ベンゾオキサゾルイル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-

2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.28(m, 1H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.48-7.50(m, 3H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.70-7.80(m, 3H), 8.55-8.60(m, 2H), 9.03(d, 1H).

ESI-Mass; 366 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 7 5

3-(2-クロロフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.27-7.35(m, 3H), 7.41-7.51(m, 4H), 7.52-7.57(m, 4H), 7.67(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.49(d, 1H).

ESI-Mass; 433 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 7 6

3-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.26(ddd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.47-7.58(m, 6H), 7.72(dt, 1H), 7.79(d, 1H), 7.79(td, 1H), 8.55(d, 1H), 8.62(ddd, 1H), 9.12(d, 1H).

ESI-Mass; 340 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

前記実施例 3 1 5 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

## 実施例 3 7 7

3-[1-(ピペリジン-4-イル)ペンズイミダゾール-2-イル]-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.01-2.15(m, 2H), 2.42-2.52(m, 2H), 2.66-2.84(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 4.21-4.40(m, 1H), 7.19-7.83(m, 12H), 8.49(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.56-8.59(m, 1H).

ESI-Mass; 448 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

## 実施例 3 7 8

(378A) 3-(2-シアノフェニル)-5-[1-(ピペリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(378B) 3-(2-シアノフェニル)-5-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-2-イル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(378A)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.90-2.02(m, 2H), 2.65(ddd, 2H), 3.01(t, 2H), 3.28(d, 2H), 4.69(tt, 1H), 7.27-7.29(m, 2H), 7.47-7.55(m, 6H), 7.67(td, 1H), 7.71(d, 1H), 7.67-7.83(m, 4H), 8.05(d, 1H).

ESI-Mass; 472 [M<sup>+</sup>+H]

(378B)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.90-2.00(m, 2H), 2.35-2.40(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.73-2.87(m, 2H), 3.00-3.10(m, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.44-7.54(m, 6H), 7.65(td, 1H), 7.70-7.83(m, 5H), 8.03(d, 1H).

ESI-Mass; 486 [M<sup>+</sup>+H]

### 実施例 379

(379A) 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(379B) 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(N-ベンジルピペリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(379A)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.90-2.05(m, 2H), 2.13-2.22(m, 1H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.70(td, 1H), 3.05-3.12(m, 1H), 3.37(d, 1H), 3.60-3.72(m, 1H), 4.97-5.05(m, 1H), 7.21(ddd, 1H), 7.45(td, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64(td, 1H), 7.68-7.78(m, 3H), 8.13(d, 1H), 8.48(d, 1H), 8.62(ddd, 1H).

ESI-Mass; 357 [M<sup>+</sup>+H]

(379B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.65-1.75(m, 2H), 1.92-2.05(m, 2H), 2.45-2.60(m, 2H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.97(dd, 1H), 3.55(s, 2H), 5.15-5.20(m, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.40-7.49(m, 4H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.61-7.77(m, 5H), 8.15(d, 1H), 8.65(ddd, 1H).

ESI-Mass; 447 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 380

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(N-メチルピペリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロ ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24-1.39(m, 2H), 1.73-1.85(m, 2H), 2.04-2.14(m, 3H), 2.16(s, 3H), 2.63(dd, 1H), 3.00(d, 1H), 7.37-7.56(m, 5H), 7.59(td, 1H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.74-7.76(m, 2H).

ESI-Mass; 370 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

前記実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

#### 実施例 381

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ニトロトルエン-4-イル)-1,2-ジヒドロ ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.69(s, 3H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.48(td, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.66(t, 1H), 7.74-7.81(m, 4H), 8.21(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(d, 1H).

#### 実施例 382

##### (382A) 3-(4-クロロベンゼンスルフィニル)-5-(2-ピリジル)- 1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

##### (382B) 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(2-ピリジル)- 1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(4-クロロフェニルチオ)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 6mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 3mg を加え、同温にて 30 分攪拌した。室温にて 5 時間攪拌した後、10ml の酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水

で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 3-(4-クロロベンゼンスルフィニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.2mgと 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.5mg を得た。

(3 8 2 A)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23-7.29(m, 2H), 7.37-7.54(m, 6H), 7.72(dt, 1H), 7.79(td, 1H), 7.87(t, 1H), 7.89(t, 1H), 8.44(d, 1H), 8.57-8.60(m, 1H), 8.69(d, 1H).

ESI-Mass; 407 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

(3 8 2 B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.30(m, 2H), 7.37-7.40(m, 2H), 7.42-7.52(m, 4H), 7.67(dt, 1H), 7.80(td, 1H), 8.09(t, 1H), 8.11(t, 1H), 8.58(d, 1H), 8.60(ddd, 1H), 9.06(d, 1H).

ESI-Mass; 423 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

前記実施例 3 8 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 8 3

(3 8 3 A) 3-(2-エチルスルフィニルピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(3 8 3 B) 3-(2-エチルスルホニルピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

(3 8 3 A)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24(t, 3H), 2.96(dt, 1H), 3.21(dt, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.48-7.58(m, 5H), 7.60(d, 1H), 7.77(td, 1H), 8.03(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.44(dd, 1H), 8.64(ddd, 1H), 9.04(d, 1H).

ESI-Mass; 402 [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

(3 8 3 B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33(t, 3H), 3.44(q, 2H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.49-7.62(m, 6H), 7.78(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.51(dd, 1H), 8.64(ddd, 1H), 9.13(d, 1H).

ESI-Mass; 418  $[\text{M}^+ + \text{H}]$

#### 実施例 384

3-(2-エチルピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-クロロピリジン-5-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 13mgをジメチルホルムアミド 20mlに溶解し、炭酸カリウム 10mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2mgを加え、窒素雰囲気下室温にて攪拌しながら、トリエチルボラン (1.0Mテトラヒドロフラン溶液) を滴下した。窒素雰囲気下100℃にて1時間加熱攪拌し、反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33(t, 3H), 2.87(q, 2H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.44-7.60(m, 5H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.75(td, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.25(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.61(m, 1H), 8.84(d, 1H).

#### 実施例 385

3-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニルチオ)-1-(3-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

前記実施例 188と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.23-7.50(m, 8H), 7.52(d, 1H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.86-7.93(m, 1H), 8.66-8.76(m, 2H).

#### 実施例 386

3-(2-シアノフェニル)-5-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

前記実施例 190と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.22-7.28(m, 2H), 7.32-7.50(m, 7H), 7.54-7.76(m, 4H), 8.20-8.21(m, 1H), 8.28-8.34(m, 1H).

ESI-Mass; 389 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 3 8 7

##### 3-(2-アダマンチル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

前記実施例 1 7 8 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.21-2.06(m, 12H), 2.48(s, 2H), 3.25(s, 1H), 7.18(ddd, 1H), 7.33-7.52(m, 5H), 7.54(d, 1H), 7.72(td, 1H), 8.09(d, 1H), 8.11-8.13(m, 1H), 8.60(ddd, 1H).

#### 実施例 3 8 8

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(4-メチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 3mg をアセトン 3ml に溶解し、ヨウ化メチル 2ml を加えて、室温にて一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣を水 1ml に希釈し、水酸化ナトリウム 20mg を加えて、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカ) (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 2mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.31(s, 3H), 7.07(dd, 1H), 7.43-7.61(m, 7H), 7.64(td, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.76(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.71(d, 1H), 8.73(d, 1H).

ESI-Mass; 404 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

#### 実施例 3 8 9

##### 3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの加水分解反応により得られるカルボン酸 31mg をジクロロメタン



20mlに溶解し、氷冷下、オキザリルクロリド 20mgのジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、ベンズアミドオキシム 16mgとトリエチルアミン 0.05mlのトルエン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩攪拌した。100℃に1時間加熱し、室温まで冷却した後、反応液を水で洗浄、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 28mg をトルエン 10mlに溶解し、5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、白色結晶の標題化合物を 24mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.40-7.66(m, 9H), 7.68(dd, 2H), 7.80(dd, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.32(dd, 1H), 8.52(dd, 1H).

実施例 3 9 0

3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

前記実施例 3 8 9 に従って標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.25-7.29(m, 2H), 7.46-7.59(m, 7H), 7.70(d, 1H), 7.81(td, 1H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.63(ddd, 1H), 9.14(d, 1H).

実施例 3 9 1

3-(2-シアノチオフエン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-フォルミルチオフエン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 22mgをエタノール 20mlに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 6.4mg、酢酸ナトリウム 10.1mgを加え、80℃にて3時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。オキシム体として得られる残渣 25mgをジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、トリエチルアミン 0.02mlを加え、氷冷下し、1,1'-カルボ

ニルジイミダゾール 43mgを加えた。60℃にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.23(ddd, 1H), 7.46-7.58(m, 5H); 7.59(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.77(td, 1H), 7.78(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

ESI-Mass; 356 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

### 実施例 392

#### 3-[2-(5-オキサゾールイル)フェニル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-フォルミルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 13mgをメタノール 10mlに溶解し、トシルメチルイソシアニド 11mgと炭酸カリウム 8mgを加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。NHシリカゲルおよびシリカゲル濾過し、濾液を減圧濃縮した。析出した沈殿をエーテルで洗浄、乾燥して、標題化合物 9mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.98(s, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.36-7.51(m, 7H), 7.54(dt, 2H), 7.72(ddd, 2H), 7.84(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(ddd, 1H).

### 実施例 393

#### 3-[2-(5-オキサゾールイル)チオフエン-3-イル]-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

前記実施例 392と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.14(s, 1H), 7.16-7.76(m, 10H), 7.82(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.58(d, 1H).

## 実施例 394

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(394a)  $\alpha$ -(2-メトキシピリジン-5-イル)-2-ピリジンメタノール

2-メトキシ-5-プロモピリジン 3.00gのテトラヒドロフラン 50ml溶液を -78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液) 10mlを滴下した。滴下終了後、直ちにピコリンアルデヒド 1.70gを加え、-78℃で1時間攪拌し、徐々に室温に戻した。飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製して淡黄色固体の標題化合物 1.53gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.93 (s, 3H), 5.87 (brs, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31-7.36 (dd, 1H), 7.55-7.59 (dd, 1H), 7.74-7.80 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

(394b) 5-(2-ピリジンカルボニル)-2-メトキシピリジン

$\alpha$ -(2-メトキシピリジン-5-イル)-2-ピリジンメタノール 0.83gのアセトン 20ml溶液に活性二酸化マンガン 1.70gを加え、室温で30分激しく攪拌した。沈殿物を濾去、アセトン洗浄後、濾液を濃縮して白色固体の標題化合物 0.80gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4.04 (s, 3H), 6.84 (dd, 1H), 7.48-7.54 (ddd, 1H), 7.89-7.95 (ddd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.36-8.40 (dd, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 9.09 (d, 1H).

(394c) 5-(2-ピリジンカルボニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン

5-(2-ピリジンカルボニル)-2-メトキシピリジン 0.79gを48%臭化水素酸 5.0mlに溶解し、70℃で30分攪拌した。氷冷、水で希釈して炭酸カリウムで中和し、析出した沈殿物を濾取、水、ヘキサンで洗浄、乾燥して白色粉末の標題化

合物 0.51gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 6.45 (d, 1H), 7.65-7.70 (ddd, 1H), 7.95-8.00 (dd, 1H), 8.05-8.20 (m, 2H), 8.68-8.75 (m, 2H), 12.17 (brs, 1H).

(394d) 5-(2-ピリジンカルボニル)-3-プロモ-1, 2-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン

5-(2-ピリジンカルボニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン 0.23gのジメチルホルムアミド 2.0ml溶液に、室温でN-ブロモスクシンイミド 0.21gを加え、1時間攪拌した。水で希釈して析出した沈殿物を濾取、水で洗浄後、乾燥して淡黄色粉末の標題化合物 0.26gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.67-7.71 (ddd, 1H), 7.99-8.03 (ddd, 1H), 8.04-8.08 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73-8.75 (m, 1H), 8.79 (brs, 1H), 12.72 (brs, 1H).

(394e) 5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-3-プロモ-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-(2-ピリジンカルボニル)-3-プロモ-1, 2-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン 0.24g、フェニルボロン酸 0.23g、酢酸銅 0.30g、トリエチルアミン 1mlのテトラヒドロフラン 10ml懸濁液を室温で終夜攪拌した。濃アンモニウム水 (3ml)、水 (30ml) と酢酸エチル (100ml) を加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して白色粉末の標題化合物 0.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7.50-7.60 (m, 5H), 7.64-7.68 (ddd, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 9.00 (d, 1H).

(394f) 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-3-プロモ-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 200mg、2-(2-シアノフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボリネート 130mg、炭酸セシウム 400mg、ジメチルホルムアミド 6mlの混合液にテトラキストリフェニル

ホスフィンパラジウム 60mgを加え、窒素雰囲気下、130℃で5時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 45mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.40-7.58 (m, 8H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.75-7.78 (d, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.11-8.15 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 9.16 (d, 1H).

#### 実施例 395

##### 5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-3-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-3-ブromo-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 10mg、フェニルボロン酸 10mg、炭酸セシウム 40mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 6mg、ジメチルホルムアミド 1mlの混合液を、窒素雰囲気下、130℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7.32-7.58 (m, 8H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.88-7.94 (ddd, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.63-8.66 (m, 1H), 9.01 (d, 1H).

#### 実施例 396

##### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジンカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 25mgのメタノール 5ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム 2mgを氷冷下で加えた。30分後、飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル）

で精製して淡黄色粉末の標題化合物 15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 5.72 (brs, 1H), 7.32-7.72 (m, 13H), 7.80-7.92 (m, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H).

### 実施例 397

#### 3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-プロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 100mg、2-ビニルピリジン 100mg、酢酸パラジウム 6mg、トリ-(*o*-トルイル)ホスフィン 17mg、トリエチルアミン 3mlの混合液を、窒素雰囲気下、130℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白色粉末の標題化合物 16mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6.95-7.00 (d, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 7H), 7.62-7.81 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H).

### 実施例 398

#### 3-[ (2-エトキシカルボニル) ビニルチオフェン-3-イル] -5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

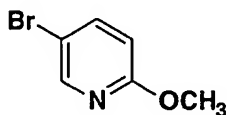
ジエチルホスホノ酢酸エチル 7.5mgのテトラヒドロフラン溶液に、窒素雰囲気下氷冷しながら水素化ナトリウム 1.3mgを加え、つづいて 3-(2-フォルミルチオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 10mgのテトラヒドロフラン溶液を滴下した。窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して、標題化合物を 4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.28 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.74 (td, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H).

ESI-Mass; 429 [M<sup>+</sup>H]

### 実施例 399

#### 5-ブロモ-2-メトキシピリジン



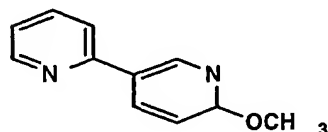
5-ジブロモピリジン (200g)、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1535g) を30分間加熱還流した後、室温まで冷却した。水 (1.6L) とtert-ブチルメチルエーテル (1.6L) で分液抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (1L) で3回洗浄後、無水MgSO<sub>4</sub>で終夜で乾燥した。乾燥した有機層を減圧濃縮 (65℃) し、160g (96%) の標題化合物 (褐色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

MS: MH<sup>+</sup> 188, 190

### 実施例 400

#### 6-メトキシ-3-ピリジルボロン酸

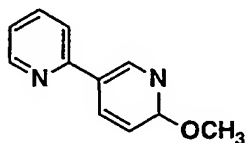


5-ブロモ-2-メトキシピリジン (152g) を無水テトラヒドロフラン (1520mL) に窒素雰囲気下、攪拌溶解し内温-75.1℃まで冷却した。攪拌冷却下、2.46mol/Lブチルリチウム溶液 (380mL) を滴下した。次に、トリメトキシボロン (192mL) を滴下した。滴下終了から30分後、冷却バスをはずし、室温で終夜攪拌した。翌日、氷冷下2mol/L塩酸水 (1.5L) を加え、1.5時間攪拌後、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (460mL) を加え中和した。これに酢酸エチル (1L) を加え抽出、水層を酢酸エチル (1L) で再抽出し、有機層を合わせて10%食塩水 (1L) で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して105g (88%) の標題化合物 (微黄白色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 8.50 (1H, s).

#### 実施例 401

##### 2-メトキシ-5-ピリジン-2-イル-ピリジン



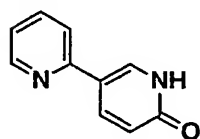
6-メトキシ-3-ピリジルボロン酸 (105g)、2-ブロモピリジン (90g)、酢酸パラジウム (3.21g)、トリフェニルホスフィン (15g)、炭酸カリウム (237g)、1,2-ジメトキシエタン (900mL)、水 (900mL) を攪拌下、5時間40分加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチル (1L) を加え抽出した。有機層を10%塩化アンモニウム水溶液 (1L)、10%アンモニア水 (1L)、10%食塩水 (1L) で洗浄後、減圧濃縮して126g (87%) の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 4.00 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.21-7.26 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, dt), 8.25 (1H, dd), 8.66-8.70 (1H, m), 8.74 (1H, d).

MS:  $\text{MH}^+$  187

#### 実施例 402

##### 5-ピリジン-2-イル-2-(1H)-ピリドン



2-メトキシ-5-ピリジン-2-イル-ピリジン (550g) と4mol/L塩酸水 (2.4L) の混合物を3時間加熱還流した。反応液を冷却後、tert-ブチルメチルエーテル (2.2L) を加え洗浄した。水層に8mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.1L) を氷水冷却下を加えた後、tert-ブチルメチルエーテル (2.2L) で2回洗浄した。次いで、濃塩酸 (310ml) と8mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) でpH8に調整後、1-ブタノール (4.5L) と飽和食塩水 (1.8L) を加えて分液抽出した。水層を1-ブタノール (4.5L) で再抽出し、得られた有機層を合わせて減圧濃縮 (45-50℃) し



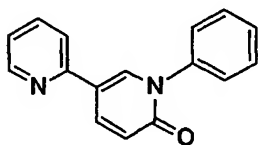
た。この濃縮残渣にtert-ブチルメチルエーテル (2.2L) を加えて結晶を析出させ減圧濾取した。得られた結晶を60℃で送風乾燥した後、水 (1.6L) を加えて加熱溶解後、水冷して再結晶化を行った。析出した結晶を減圧濾取、送風乾燥 (60℃) し、188g (66%) の標題化合物 (灰白色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 6.42 (1H, d), 7.19-7.26 (1H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.11 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.52-8.55 (1H, m).

MS: MH<sup>+</sup> 173

#### 実施例 403

##### 1-フェニル-5-ピリジン-2-イル-2 (1H)-ピリドン



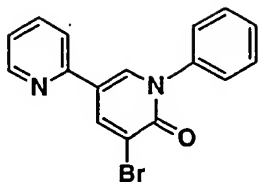
5-ピリジン-2-イル-2 (1H)-ピリドン (185g)、PhB(OH)<sub>2</sub> (261g)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (19.4g)、Pyridine (173ml)、DMF (1480ml) を室温攪拌下、反応液に2.0L/minの流速でAirを送り込み反応を開始した。反応開始から7時間後で原料が26%残っていたので一旦、Airの送り込みを止め反応を中断した。翌日、Airの吹き込みを開始して反応を再開してから5.5h後、原料が0.57%まで消費されたので、反応液を氷水冷却した10%アンモニア水 (7.5L) に注ぎ込み、MA045を析出させた。析出物を減圧濾取し、水 (3L) で洗浄した。得られた結晶を10%アンモニア水 (3.6L) に室温下1h懸濁攪拌した後、結晶を減圧濾取し、水 (2L) で洗浄した。得られた結晶を終夜で送風乾燥し、187g (68%) の標題化合物 (茶色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 6.77 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.42-7.48 (3H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.72 (1H, dt), 8.04 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 8.57-8.59 (1H, m).

MS: MH<sup>+</sup> 249

#### 実施例 404

##### 3-ブロモ-1-フェニル-5-ピリジン-2-イル-2 (1H)-ピリドン



1-フェニル-5-ピリジン-2-イル-2-(1H)-ピリドン(186g)、N-ブロモスクシンイミド(141.7g)、N,N-ジメチルホルムアミド(900ml)を入れ、室温で撹拌した。2.5h後、NBSを6.45g追加した。原料の消失を確認した後、氷水冷却下、反応液を水(4.5L)に注ぎ込み、低温室内(約4℃)で終夜撹拌した。析出している結晶を減圧濾取し、IPA(3.25L)とH<sub>2</sub>O(650ml)に加熱溶解した。溶解確認後、放冷で徐冷した後、氷水冷却した。次いで、低温室内で終夜撹拌し、析出した結晶を減圧濾取し、60℃で送風乾燥する事により、191g(81%)の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.19-7.24 (1H, m), 7.42-5.56 (6H, m), 7.74 (1H, dt), 8.19 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.58-8.61 (1H, m).

MS: MH<sup>+</sup> 327, 329

上記実施例の中でも特に好ましい化合物をあげると、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-

ージメチルアミノフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-[3-(5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル) - フェニル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メトキシカルボニルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノ-3-ピリジル) - 5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-ホルミルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-シアノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-アセチルアミノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メチルスルホニルアミノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-アセトキシメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-メチルチオフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)

-5-(2-ジエチルアミノメチルチオフエン-3-イル)-1-フェニル-  
 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-  
 -ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒド  
 ロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)  
 -1-ベンジル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフ  
 ェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ  
 ピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-フェニル-1-(2-  
 -ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェ  
 ニル)-1, 5-ジフェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-  
 -シアノフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1-フェニル-1, 2-  
 -ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(3, 4-  
 -ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ  
 ン、3-(2-シアノフェニル)-5-(チオフエン-3-イル)-1-フェ  
 ニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-  
 5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-  
 2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(チオフエン-2-イル)-1-  
 フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニ  
 ル)-5-(3-フルフリル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-  
 2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-フルフリル)-1-フェ  
 ニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-  
 5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3-(2-メトキシカルボニルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェ  
 ニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-フェニル-5-(2-ピリ  
 ジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フ  
 ルオロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ  
 ピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-  
 1-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-  
 (2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,

2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(4-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-フェニル-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ホルミルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ホルミルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-トリル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(チオフェン-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-フルフリル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-トリル)-1, 2-ジヒドロピリジン

−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(4−トリフルオロメチルフェニル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−メトキシピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(ピリミジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ベンジルオキシメチルピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−エチルチオピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(4−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−メトキシピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−クロロピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−フルオロピリジン−5−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−メトキシフェニル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−フェニル−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−クロロフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(チオフェン−3−イル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2, 6−ジメチルフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノチオフェン−3−イル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−フルオロ−3−ピリジル)−5−(2−ピリジル)−1−(3−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−クロロフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(3

ーヒドロキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-ジメチルアミノプロピルオキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(2-ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-シアノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(2-シアノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(6-ジエチルアミノメチル-2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-フェニル-5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-ヒドロキシピリジン-6-イル) - 1-フェニル-5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル) - 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-[2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] - 1-フェニル-5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(6-メチルピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(5-メチルピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-フェニル-5-(2-チアゾイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-メトキシ

ピリジン-6-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
1-(4-アミノフェニル) - 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリ  
ジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(3-アミノフェニル)  
- 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) -  
1-(2-アミノトルエン-4-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ  
ン、3-(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ジメチルアミノエトキシ) フェ  
ニル] - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-  
(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ピペリジノエトキシ) フェニル] -  
5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シ  
アノフェニル) - 1-[3-(ピロリジノエトキシ) フェニル] - 5-(2-  
ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェ  
ニル) - 1-[3-(ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5-(2-  
ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェ  
ニル) - 1-[3-(4-ピペリジノブチル-1-オキシ) フェニル] - 5-(2-  
ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェ  
ニル) - 1-(4-ニトロフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒ  
ドロピリジン-2-オン、1-フェニル-5-(2-ピリジル) - 3-(2-  
チアゾイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェ  
ニル) - 1-(3-ピリジル) - 5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 1-フェニ  
ル-5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-  
シアノピリジン-3-イル) - 1-フェニル-5-(2-ピリミジル) - 1,  
2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-(3-  
ニトロフェニル) - 5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-  
オン、3-(2-ニトロフェニル) - 1-フェニル-5-(2-ピリジル)  
- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-ホルミルチオフェン-3-  
イル) - 5-(2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン





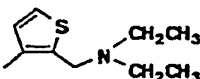


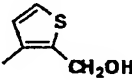



































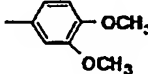



−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−ナフチル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(1−ナフチル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、5−(2−アミノピリジン−6−イル)−3−(2−シアノフェニル)−1−フェニル−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、5−(2−ブロモピリジン−6−イル)−3−(2−シアノフェニル)−1−フェニル−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−モルフォリノピリジン−6−イル)−1−フェニル−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−1−(3−ヒドロキシフェニル)−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−1−[3−(4−ピペリジノオキシ)]フェニル−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、1−[3−(N−アセチルピペリジン−4−イル−オキシ)フェニル]−3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−1−{3−[1−(メタンスルフォニル)ピペリジン−4−イル−オキシ]フェニル}−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、1−[3−(N−メチルピペリジン−4−イル−オキシ)フェニル]−3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(6−クロロ−1H−ベンズイミダゾール−2−イル)−5−(2−ピリジル)−1−フェニル−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノフェニル)−5−(2−ピリジル)−1−(2−ニトロトルエン−4−イル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−(2−シアノチオフエン−3−イル)−5−(2−ピリジル)−1−フェニル−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−[2−(5−オキサゾルイル)フェニル]−1−フェニル−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−[2−(5−オキサゾルイル)チオフエン−3−イル]−1−フェニル−5−(2−ピリジル)−1, 2−ジヒドロピリジン−2−オン、3−[(2−エトキシカルボニル)ビニルチオフエン−3−イル]


















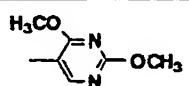


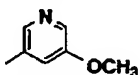


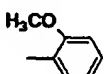


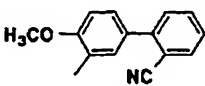




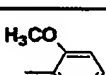

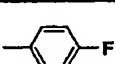
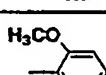





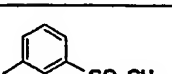




－5－（２－ピリジル）－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン、である。











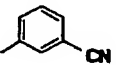


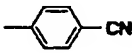


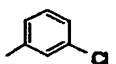


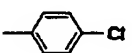





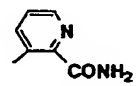


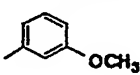


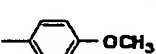








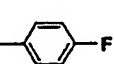

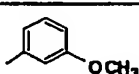





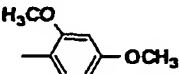





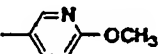







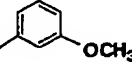





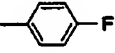





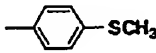



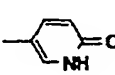

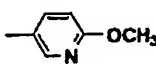









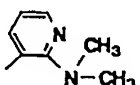

実施例	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			




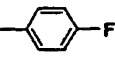


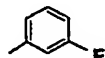


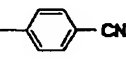


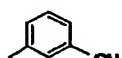


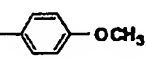


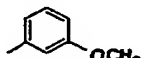


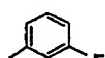


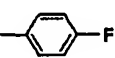


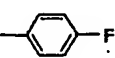


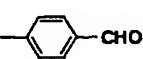


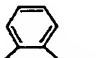


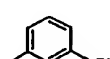


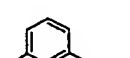





実施例	a	b	c
1 4			
1 5			
1 6			
1 7			
1 8			
1 9			
2 0			
2 1			
2 2			
2 3			
2 4			
2 5			
2 6			
2 7			
2 8			

実施例	a	b	c
29			
30			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			







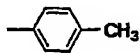


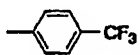


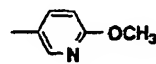








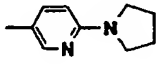


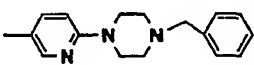


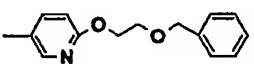


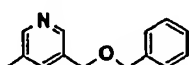


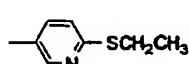





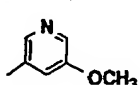


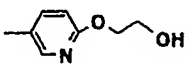


実施例	a	b	c
4 5			
4 6			
4 7			
4 8			
4 9			
5 0			
5 1			
5 2			
5 3			
5 4			
5 5			
5 6			
5 7			
5 8			
5 9			

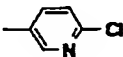


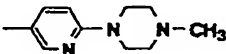


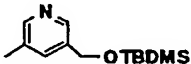


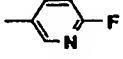


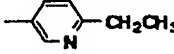





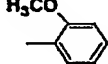









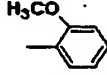


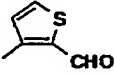


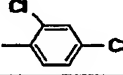








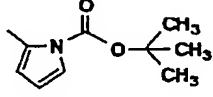

実施例	a	b	c
6 0			
6 1			
6 2			
6 3			
6 4			
6 5			
6 6			
6 7			
6 8			
6 9			
7 0			
7 1			
7 2			
7 3			
7 4			


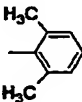


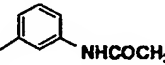





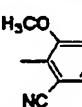





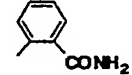




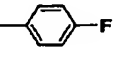


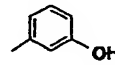


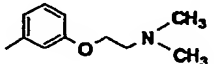


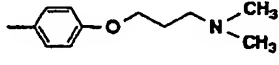


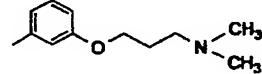



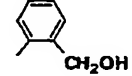

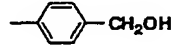


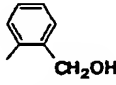


実施例	a	b	c
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

実施例	a	b	c
9 0			
9 1			
9 2			
9 3			
9 4			
9 5			
9 6			
9 7			
9 8			
9 9			
1 0 0			
1 0 1			
1 0 2			
1 0 3			
1 0 4			




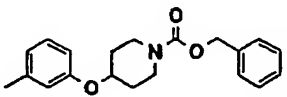






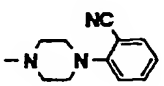




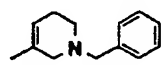




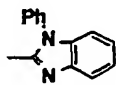


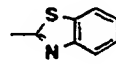


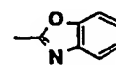


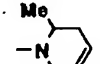




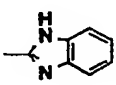








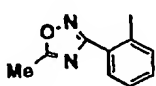





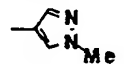


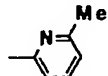


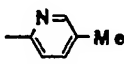


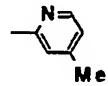





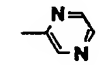


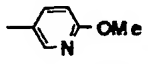





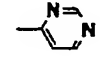


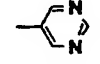


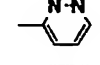


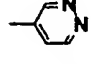


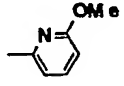






実施例	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			






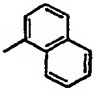


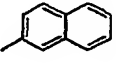


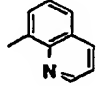





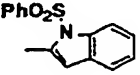
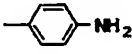







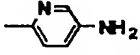
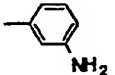






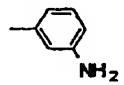


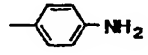

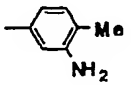




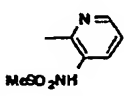
実施例	a	b	c
1 2 0			
1 2 1			
1 2 2			
1 2 3			
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			
1 2 9			
1 3 0			
1 3 1			
1 3 2			
1 3 3			
1 3 4			


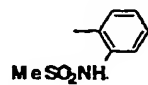


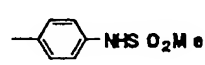


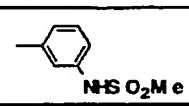


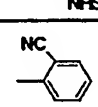
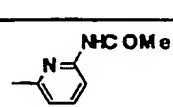

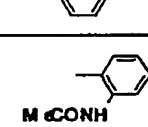


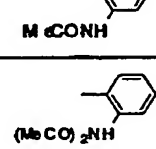


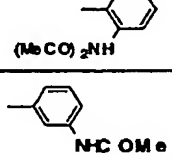


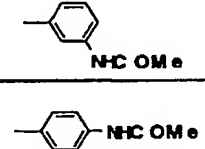


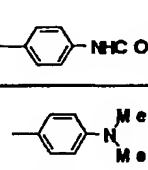


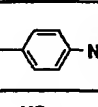
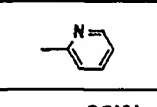

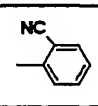
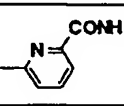

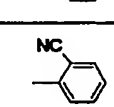


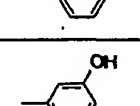

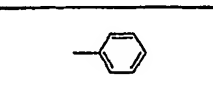
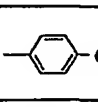

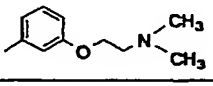
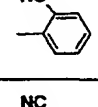

実施例	a	b	c
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

実施例	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

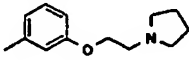


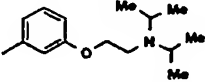


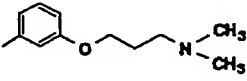


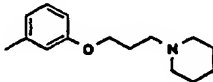


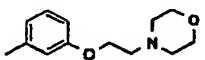


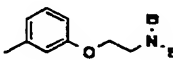



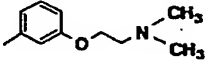


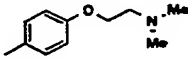

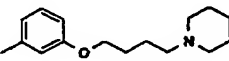


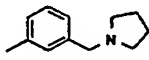


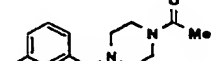


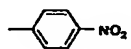











実施例	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			














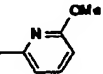
















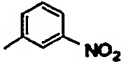














実施例	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			





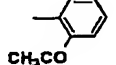


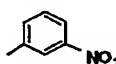


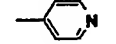




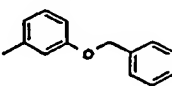
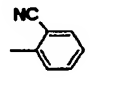

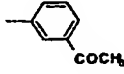
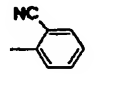


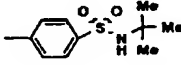


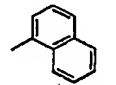


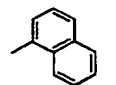


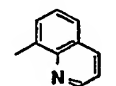


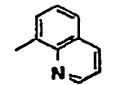


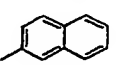


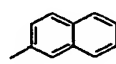


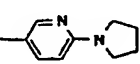

実施例	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			


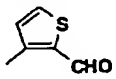


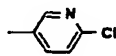


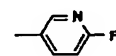


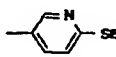

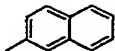


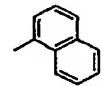


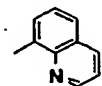



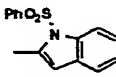












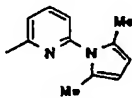





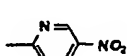


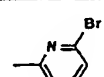
実施例	a	b	c
2 2 6			
2 2 7			
2 2 8			
2 2 9			
2 3 0			
2 3 1			
2 3 2			
2 3 3			
2 3 4			
2 3 5			
2 3 6			
2 3 7			
2 3 8			
2 3 9			
2 4 0			



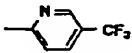


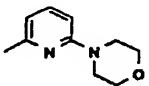


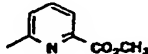


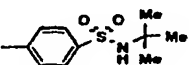

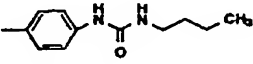











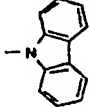





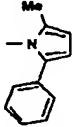




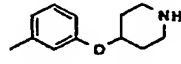


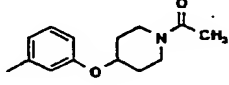




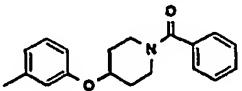


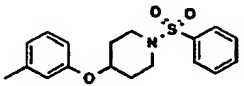


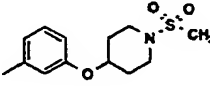


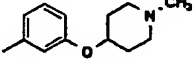


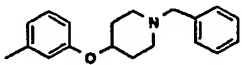



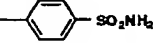



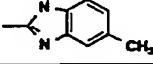


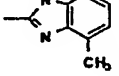


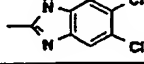

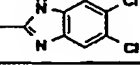


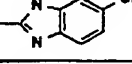


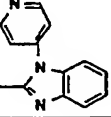


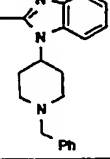

実施例	a	b	c
2 4 1			
2 4 2			
2 4 3			
2 4 4			
2 4 5			
2 4 6			
2 4 7			
2 4 8			
2 4 9			
2 5 0			
2 5 1			
2 5 2			
2 5 3			
2 5 4			
2 5 5			



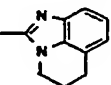

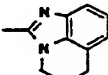


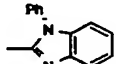



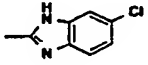


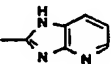

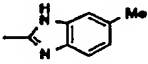


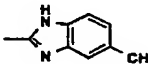



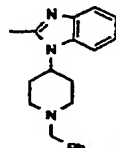


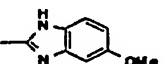

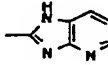


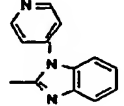



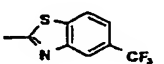

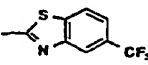


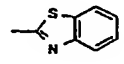

実施例	a	b	c
2 5 6			
2 5 7			
2 5 8			
2 5 9			
2 6 0			
2 6 1			
2 6 2			
2 6 3			
2 6 4			
2 6 5			
2 6 6			
2 6 7			
2 6 8			
2 6 9			
2 7 0			


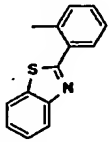
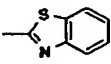

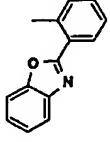
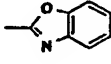

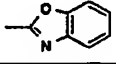



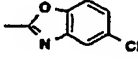

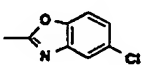


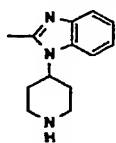



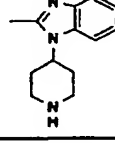


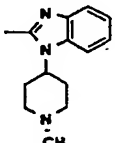



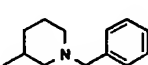





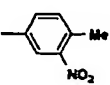


実施例	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

実施例	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			


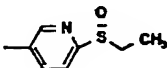


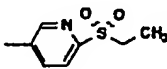


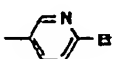



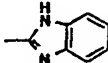





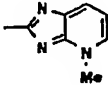


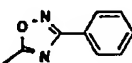

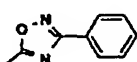





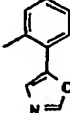


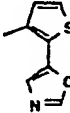


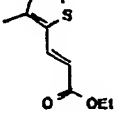

実施例	a	b	c
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			
326			
327			
328			
330			
333			

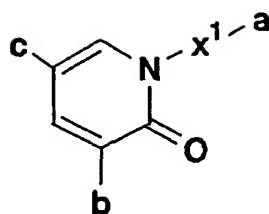
実施例	a	b	c
3 3 4			
3 3 7			
3 3 8			
3 4 1			
3 4 2			
3 4 3			
3 5 1			
3 5 2			
3 5 3			
3 5 4			
3 5 5			
3 5 6			
3 5 7			

実施例	a	b	c
3 5 8			
3 5 9			
3 6 0			
3 6 1			
3 6 2			
3 6 3			
3 6 4			
3 6 5			
3 6 6			
3 6 7			
3 6 8			
3 6 9			
3 7 0			
3 7 1			

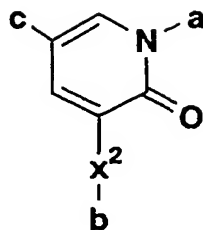
実施例	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			






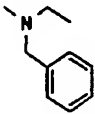









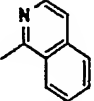











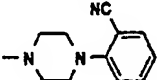











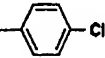



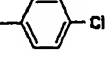


実施例	a	b	c
3 8 3-A)			
3 8 3-B)			
3 8 4			
3 8 6			
3 8 7			
3 8 8			
3 8 9			
3 9 0			
3 9 1			
3 9 2			
3 9 3			
3 9 8			

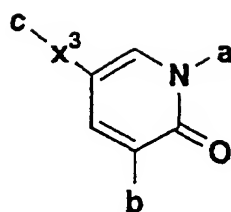


実施例	a	b	c	x <sup>1</sup>
3 1				-CH <sub>2</sub> -
1 5 8				-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
3 1 6				
3 1 7				-CH <sub>2</sub> -
3 1 8				-CH <sub>2</sub> -
3 1 9				-CH <sub>2</sub> -
3 2 9				-CH <sub>2</sub> -
3 3 1				-CH <sub>2</sub> -
3 3 2				-CH <sub>2</sub> -
3 3 5				-CH <sub>2</sub> -
3 3 6				-CH <sub>2</sub> -
3 3 9				-CH <sub>2</sub> -
3 4 0				-CH <sub>2</sub> -



実施例	a	b	c	x2
161				-cic-
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				-s-
223				
306				
310				
311				
312				

実施例	a	b	c	x2
3 1 4				
3 2 1				
3 2 2				
3 2 3				
3 4 4				
3 4 6				
3 4 7				
3 4 8				
3 4 9				
3 8 2-A				
3 8 2-B				



実施例	a	b	c	x3
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				
394				
395				
396				
397				



実施例	a	b	c	d
1 6 7				CH <sub>3</sub> -
3 0 5				CH <sub>3</sub> -

#### 試験例 1

本発明にかかる化合物について、AMPA誘発による神経細胞へのカルシウム流入抑制作用をラット胎児大脳皮質神経細胞初代培養系を用いて検討した。

<培養条件> 胎生18日のラット脳より大脳皮質を切り出し、トリプシン、DNaseで処理し、細胞を分散した。10%の血清を含むMEMにて細胞を浮遊し、培養ボトルに播種しアストロサイトを増殖させた。そのアストロサイトをさらにトリプシンで再分散し96穴のプレート上に播種した。1週間の培養後にアストロサイトが底面を覆い尽くしたのを確認し、その上に、前述の方法で分散した大脳皮質神経細胞を播種した。24時間後培地交換後、さらに1週間培養した後、1 $\mu$ MのMK-801を含む培地に変更した。8ないし10日以上培養した神経細胞を使用した。

#### [AMPA誘発神経細胞内カルシウム流入抑制作用]

細胞内へのカルシウム流入をカルシウム感受性の蛍光色素であるFura2-AMを使用して測定した。Fura2-AMを含む培地で1時間処理し、細胞内に取り込ませた後に、1 $\mu$ MのMK-801を含むTyrode溶液に交換し、2 $\mu$ MのAMPAで刺激を行った。細胞に流入したカルシウム量の変化は、励起波長340/380nm

における蛍光強度の変化として測定した。被験化合物の効果は化合物を含まないTyrode溶液に添加したAMP Aで生じる反応を対照として評価した。

結果を表1～3に示した。

対照化合物として、GYK I 5 2 4 6 6 (Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992) を使用した。GYK I 5 2 4 6 6 の  $IC_{50}$  は  $9.02 \mu M$  であった。

#### 試験例2

##### [抗AMP A誘発痙攣作用]

被験化合物を0.5%のメチルセルロース溶液またはセサミオイル中に懸濁し、雄性d d y系統マウスに経口投与 ( $25 mg/kg$ ) により処置した。経口投与30分後または1時間後にAMP Aを側脳室内に持続的に注入 ( $2 nmol/5 \mu l/min/mouse$ ) して痙攣を惹起した。効果はAMP A持続注入により痙攣が起きるまでの時間延長作用により判定した。

<結果>本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物は、優れた抗痙攣作用を示した。例えば、実施例4、7、9、12、16、32、41、47、57、61、76、78、91、126、128、137、139、164、199、261、262、264、270および298の標題化合物は、特に優れた作用を示し、有意に痙攣を抑制した。

#### 試験例3

##### [中大脳動脈閉塞モデル]

本発明にかかる化合物について、脳血管障害急性期治療における有用性は以下の試験で確認した。即ち、雄性Sprague Dawleyラットの外頸動脈より内頸動脈を経て、先端を炎にてつぶした4-0規格のナイロン縫合糸を内頸動脈分岐より17mm挿入する事により、中大脳動脈領域の脳血流を遮断し、脳梗塞を作成した (Zea Longa et al., Stroke 20:84-91, 1989)。脳梗塞の大きさは脳の2mm厚の横断切片を作成し、TTC染色により染色されない部分の面積を測定する事により評価した。被験物質の効果は、このモデルにおいて、溶媒処置群と被験物質処置群間の梗塞巣サイズを比較する事によって行った。

その結果、本発明にかかる化合物は、脳血管障害急性期の治療剤として優れ

た作用を示した。

#### 試験例 4

##### 〔抗メタンフェタミン作用〕

被験化合物を投与したラット又はマウスに (S) - (+) - N,  $\alpha$ -ジメチルフェネチルアミン (以下、「メタンフェタミン」という。) を腹腔内投与し、自発運動測定装置 (東洋産業 (株) SCANET SV-10) を用いて、自発運動量を測定した。メタンフェタミンによる自発運動の亢進作用抑制を指標として、精神分裂病治療薬としての活性を評価した (K. E. Vanover, Psychopharmacology 136:123-131, 1998)。被験物質の作用は溶媒投与群と比較して自発運動量亢進の抑制作用により確認した。

その結果、本発明にかかる化合物は、優れた抗メタンフェタミン作用を示した。

#### 試験例 5

##### 〔丘間切断誘発筋固縮モデル〕

ラットの上丘と下丘の間を電気凝固する事により、前後肢の筋緊張の亢進した動物モデルを作成した。このモデルにおける後肢を前後に動かした際に生じる筋放電の増強を抑制する作用を基に筋弛緩作用を評価した。被験物質の効果は被験物質投与前の筋放電量と投与後の筋放電量の変化によって確認した。

本発明にかかる化合物は、優れた筋弛緩作用を示した。

#### 試験例 6

##### 〔Light dark試験〕

トンネルで繋がった明暗の二つの箱からなる暗箱にマウスを入れ、その後 5 分間のマウスの行動に関し、以下の項目を記録した。

1. 明箱内に滞留した時間
2. 明箱、暗箱間を行き来した回数
3. 明箱入り口まできた回数

被験化合物の抗不安作用は、溶媒投与群に対して、明箱内に滞留した時間の延長、明暗間を行き来した回数の増加、明箱入り口まできた回数の増加として



検出した (Hascoet M, Bourin M, Pharm. Biochem. Behav. 60:645-653, 1998)。

本試験により、本発明にかかる化合物が優れた抗不安作用を有することが確認された。

#### 試験例 7

##### [6-ヒドロキシドパミン誘発黒質線条体破壊モデル]

6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を脳室内に注入することにより片側黒質神経細胞を破壊したラットに、L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) 10 mg/kg (一日二回) を連日腹腔内投与する事により、被脳障害反対側への回転運動の増強を引き起こした (C. Marin et al., Synapse 36 (4):267-274, 2000)。このラットに溶媒、あるいは被験化合物を投与したのちにL-DOPAを投与し、惹起される回転運動に対する影響を調べた。被験化合物はL-DOPAの投与後初期の回転運動最大値を示すまでの時間を遅延させ、最大回転数の半分以上の回転を示している時間を増加させた。

#### 試験例 8

##### [酢酸ライシニング法]

マウス腹腔内に、0.6%酢酸生理食塩液を注射する事により、下半身のよじり運動や腹部をへこませて後肢を伸展させる苦悶症状を惹起させた。被験化合物および溶媒を投与した後に、酢酸生理食塩液を腹腔内注射して、その後に生じるこれらの異常な行動の観察時間内 (酢酸投与後5-15分間) での回数を比較する事により化合物の鎮痛効果を評価した (久保田和彦編 基礎薬理学実験 南江堂 45-47)。

その結果、本発明にかかる化合物は、異常行動の回数を有意に抑制し、優れた鎮痛作用を有することを確認することができた。

#### 試験例 9

##### [シスプラチン誘発嘔吐モデル]

フェレットに静脈注射用のカテーテルを埋込み、術後回復させた。その後、cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin) 10 mg/kgを静注する事により嘔吐反応を引き起こした (A. Fink-Jensen et al., Neuroscience

Letters 137:173-177, 1992)。あらかじめ被験化合物あるいは溶媒を処置したフェレットにcisplatin (10mg/kg)を静注し、その後観察ケージにフェレットを入れ、240分間の観察期間に律動的な腹部の収縮(嘔吐と定義)が起きる間での時間(潜時)と、回数について測定した。

その結果、本発明にかかる化合物は潜時と嘔吐回数を有意に減少させた。

#### 試験例10

##### [実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル]

チャールス・リバー社から入手した雌性Lewisラット(205±10g)を環境制御条件(明暗サイクル 午前6時-午後6時; 22-24℃; 湿度45-55%)および自由摂食・飲水下、1ケージ当たり2匹ずつ飼育した。被験動物群は、9乃至12匹の動物により構成された。ラットは、50μgのモルモット ミエリン塩基性タンパク質(最終濃度2mg/ml)および結核菌H37Ra(最終濃度5.5mg/ml; Difco Laboratories社)を含有する完全フロイントアジュバント(シグマ-アルドリッチ社)からなる接種液20乃至50μlを後肢に免疫した。被験動物については、毎日体重測定と観察を行い、症状は(0)=症状なし; (1)=尾の弛緩と体重減少; (2)=さらなる体重減少を伴う後肢筋緊張低下; (3)=後肢の完全麻痺; (4)=前肢、後肢の対麻痺; (5)=死亡としてスコア化された。付け加えて、尾の末梢側半分の弛緩を示した動物は(0.5); 後肢片側の麻痺は(2.5); 前肢脱力を伴う後肢の完全麻痺は(3.5)、として計数化された。薬物投与の期間中(免疫後10ないし16日)、被験動物は症状スコアに対するいかなる急性効果を排除するため、媒体あるいは化合物を投与してから15時間後にスコア化した。被験化合物は、簡易型ホモジェナイザー(2分間)を用いて0.5%のメチルセルロースに溶解あるいは懸濁させた。メチルセルロース媒体(2.5ml/kg)又は5、10、20mg/kgの化合物を経口投与にてラットに与えた。

<結果>実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、本発明にかかる化合物は、優れた作用を示し、例えば実施例7、32、76、139、164、261、262および264の標題化合物は、媒体投与群と比較し優れた効果を示した。

表 1

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.8	42	0.2	92	0.05
2	1.8	43	0.5	93	1.9
3	0.3	44	0.3	94	1.5
4	0.1	45	0.2	95	0.3
5	0.6	46	0.4	96	0.06
6	9.3	47	0.6	97	0.4
7	0.1	48	0.04	98	0.6
8	0.1	49	0.2	99	0.1
9	0.03	52	1.1	100	0.4
10	0.05	55	0.8	101	0.2
11	0.06	56	3.2	102	0.02
12	0.1	57	0.2	103	0.03
13	0.2	58	0.1	104	0.2
14	0.1	60	1.7	105	0.03
15	0.05	61	0.2	106	0.07
16	0.1	62	3.1	107	0.07
17	0.7	63	1.1	108	0.03
18	0.02	64	2.8	109	0.01
19	0.08	65	0.6	110	2.0
20	0.04	66	2.4	111	0.4
21	0.03	67	6.5	112	0.6
22	0.06	69	0.9	113	1.2
23	0.2	70	3.1	114	0.6
24	0.2	71	0.05	115	0.06
25	0.03	72	0.7	116	0.2
26	0.02	73	1.2	117	0.4
27	0.05	74	0.2	118	0.1
28	0.2	76	0.1	119	1.7
29	0.1	77	0.02	120	0.2
30	0.04	78	1.4	121	0.6
31	0.1	79	2.6	123	0.2
32	0.1	80	0.3	124	0.7
33	0.7	81	2.7	126	0.3
34	3.7	82	0.8	127	0.4
35	3.1	84	0.9	128	0.07
36	1.1	86	1.9	129	2.6
37	0.7	87	1.2	130	0.9
38	6.3	88	0.3	131	3.7
39	0.3	90	0.7	132	3.1
41	0.08	91	0.05	133	0.3

表 2

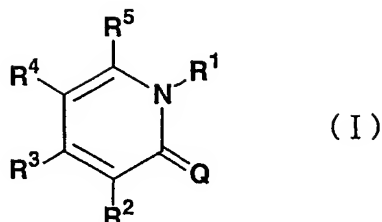
実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
135	0.04	199	0.7	251	0.9
137	0.05	200	2.0	252	0.3
139	0.3	201	0.2	253	4.7
140	6.6	202	0.7	255	0.5
141	0.7	204	1.6	256	1.2
142	2.2	206	0.5	257	3.7
143	0.1	209	7.0	259	2.0
144	0.01	210	5.2	260	2.7
146	0.2	211	3.6	261	0.08
147	1.6	215	0.1	262	0.3
148	0.8	216	2.4	263	1.0
149	0.1	217	1.3	264	0.05
150	0.3	218	0.1	265	0.7
151	0.3	219	3.7	266	0.1
152	4.0	220	0.6	267	1.0
154	5.0	221	7.1	268	4.2
157	0.5	222	0.2	269	1.9
159	1.6	226	9.5	270	0.14
163	8.2	227	1.8	272	3.3
164	0.08	228	2.7	275	6.1
165	0.4	229	4.2	276	1.9
166	0.3	230	4.0	277	0.6
171	2.3	232	4.3	278	2.8
173	4.2	234	0.9	279	3.7
174	3.3	235	4.4	280	1.3
176	5.4	236	0.6	282	9.0
178	2.0	237	1.5	284	2.8
180	0.5	238	0.6	285	7.2
182	6.0	239	0.3	286	0.3
184	2.3	240	0.1	287	5.6
185	1.7	241	0.4	288	1.2
187	6.1	242	0.5	290	0.2
188	8.5	243	1.2	291	0.14
190	0.6	244	1.8	292	3.3
192	1.1	245	1.2	293	3.3
193	0.4	246	1.1	294	0.6
195	0.2	247	3.6	297	4.2
196	0.3	248	3.4	298	0.3
197	2.9	249	0.3	299	4.4
198	0.3	250	0.9	300	0.3

表 3

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
302	0.3	334	0.6	367	0.6
303	0.9	337	0.7	371	0.6
307	2.0	338	0.4	379-B	6.4
308	1.6	341	0.2	381	0.4
309	4.1	342	1.3	382-B	2.3
313	5.9	342	3.2	385	1.1
314	4.6	344	4.7	386	3.5
315	0.08	346	3.7	387	7.0
316	2.1	351	3.3	388	2.9
317	0.6	352	1.6	390	1.0
318	3.1	354	1.5	391	0.1
319	2.0	355	0.2	392	0.1
320	2.3	356	2.1	393	0.3
321	4.0	358	1.4	394	1.4
326	0.9	359	2.3	395	0.9
327	8.0	360	3.1	398	0.2
330	0.4	362	3.7		
333	0.3	365	2.7		

## 請求の範囲

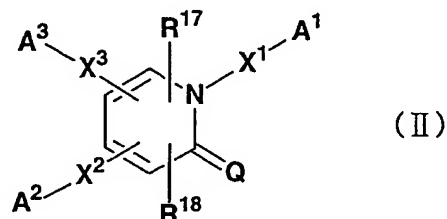
## 1. 式



〔式中、QはNH、OまたはSを示し； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または式-X-A〔式中、Xは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )-、-N( $R^7$ )-CO-、-CO-N( $R^8$ )-、-N( $R^9$ )-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N( $R^{10}$ )-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{11}$ )-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N( $R^{12}$ )-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{13}$ )-CO-N( $R^{14}$ )-または-N( $R^{15}$ )-CS-N( $R^{16}$ )-〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す〕を示し；Aはそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す〕で表わされる基を示す〔但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のうち3つの基は常に同一または相異なって-X-Aを示し、残る2つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す〕；但し、上記定義において、(1)QがOで、 $R^1$ および $R^5$ が水素原子で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、(2)QがOで、 $R^1$ および $R^4$ が水素原子で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$

がフェニル基である場合、並びに、(3)QがOで、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子で、  
且つ、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ がフェニル基である場合は除かれる。) で表わされる  
化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 2. 式



〔式中、QはNH、OまたはSを示し； $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は同一または相異なって単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ または $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ 〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す〕を示し； $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^{17}$ および $R^{18}$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す。〕で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3.  $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が(1)単結合、(2)下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基もしくは $C_{2-6}$ アルキニレン基、(3) $-O-$ 、(4) $-S-$ 、(5) $-CO-$ 、(6)

$-\text{SO}-$ 、(7) $-\text{SO}_2-$ 、(8) $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、(9) $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CO}-$ 、(10) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、(11) $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{CH}_2-$ 、(12) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、  
 (13) $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、(14) $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、(15) $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_m-$ 、  
 (16) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^{12})-$ 、(17) $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_p-$ 、(18) $-\text{S}(\text{O})_q$   
 $-\text{CH}_2-$ 、(19) $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、(20) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、(21) $-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{CO}$   
 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ または(22) $-\text{N}(\text{R}^{15})-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^{16})-$ 〔式中、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ は前記請求項1に記載の定義とそれぞれ同意義を示す〕であり、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$   
 および $\text{A}^3$ が下記置換基群bから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a>水酸基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群；

<置換基群b>(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトリル基、(4)ニトロ基、(5)  
 水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $\text{C}_{1-6}$ アル  
 キル)アミノ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルアミノ基、ジ( $\text{C}_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、  
 $\text{C}_{2-6}$ アルキニルアミノ基、ジ( $\text{C}_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、 $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アル  
 キル $-\text{N}-\text{C}_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N}-\text{C}_{2-6}$ アルキ  
 ニルアミノ基、 $\text{N}-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{N}-\text{C}_{2-6}$ アルキニルアミノ基、アラル  
 キルオキシ基、TBDMSオキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $\text{C}_1$   
 $-\text{C}_{6}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$   
 アルキニルカルボニルオキシ基、 $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $\text{N}-\text{C}_2$   
 $-\text{C}_6$ アルケニルカルバモイル基および $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から  
 なる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アル  
 キル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基または $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、(6) $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミ  
 ノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基  
 でそれぞれ置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルオキシ  
 基または $\text{C}_{2-6}$ アルキニルオキシ基、(7)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、



$C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMsオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基および $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基または $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、(8) $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(11) $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(12) $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(13) $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、(14) $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、(15) $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(18)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、および、(20)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ

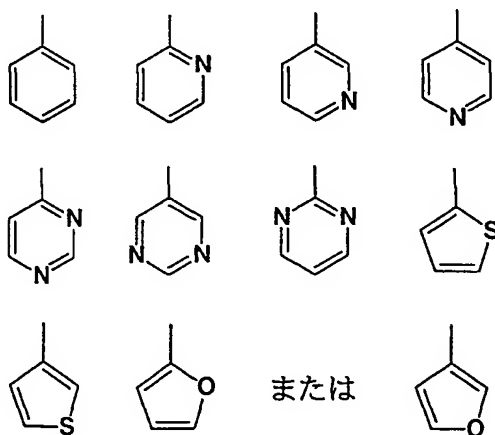
C<sub>1-6</sub>アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。

4. A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>および/またはA<sup>3</sup>が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基または5乃至14員非芳香族複素環式基である請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>および/またはA<sup>3</sup>が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8.  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基でそれぞれ置換されていてもよい請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9.  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ の置換基が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基である請求項 7 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. QがOである請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

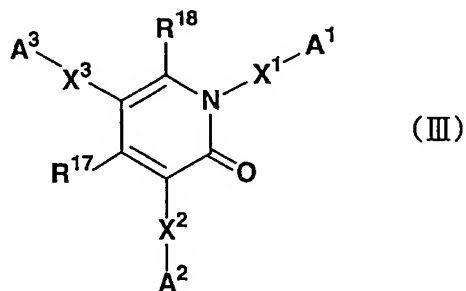
11.  $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が同一または相異なって単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ または $-CO-$ である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12.  $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が単結合である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $R^{17}$ および $R^{18}$ が同一または相異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基または*i*-s o-プロピル基である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $R^{17}$ および $R^{18}$ が水素原子である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15. 式

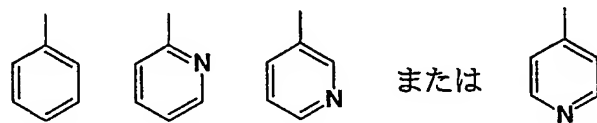


〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ はそれぞれ前記請求項 2 記載の定義と同意義を示す。〕で表わされる請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16.  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である請求項 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17.  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18.  $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基である請求項 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19.  $A^1$ 、 $A^2$ および/または $A^3$ の置換基の結合部位が、それぞれ、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ と結合する $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ 上の炭素原子の $\alpha$ 位である請求項 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20.  $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が単結合である請求項 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21.  $R^{17}$ および $R^{18}$ が水素原子である請求項 15 記載の化合物もしくはそ

の塩またはそれらの水和物。

22. 化合物が3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[3-(5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-フェニル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ホルミルフェニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロ

キシメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-シアノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-アセチルアミノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-メチルスルホニルアミノメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-アセトキシメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-メチルチオフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ジエチルアミノメチルチオフェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-ベンジル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(3-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-フェニル-1-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1, 5-ジフェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-メトキシフェニル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(チオフェン-3-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-フルオロフェ

ニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シ  
 アノフェニル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジ  
 ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - フルフ  
 リル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シ  
 アノフェニル) - 5 - (2 - フルフリル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ  
 ピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) -  
 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - メトキシカ  
 ルボニルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒド  
 ロピリジン - 2 - オン、3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル  
 - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロフェニル) - 5  
 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、  
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフ  
 ェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ - 3 -  
 ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジ  
 ン - 2 - オン、3 - (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル)  
 - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ  
 - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) -  
 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル)  
 - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ  
 ピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) -  
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -  
 (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニ  
 ル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) -  
 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピ  
 リジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1  
 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - フ  
 ェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジ  
 ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジ

ル) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-ホルミルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-ホルミルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-トルイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (チオフェン-3-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-フルフリル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-トルイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-メトキシピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (ピリミジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-ベンジルオキシメチルピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-エチルチオピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (4-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-メトキシピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (2-クロロピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン



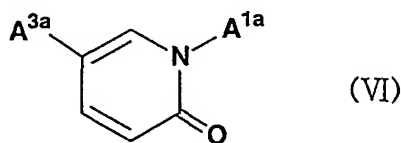
− 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (2 − フルオロピリジン − 5 − イル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (2 − メトキシフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − フェニル − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − クロロフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (チオフェン − 3 − イル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2, 6 − ジメチルフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノチオフェン − 3 − イル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − フルオロ − 3 − ピリジル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ピリジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − クロロフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ヒドロキシフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − クロロフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ジメチルアミノエトキシフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − クロロフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (3 − ジメチルアミノプロピルオキシフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (2 − ヒドロキシメチルフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (4 − シアノメチルフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (2 − ピリジル) − 1 − (2 − シアノメチルフェニル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 5 − (6 − ジエチルアミノメチル − 2 − ピリジル) − 1 − フェニル − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − シアノフェニル) − 1 − フェニル − 5 − (2 − ピリミジル) − 1, 2 − ジヒドロピリジン − 2 − オン、 3 − (2 − ヒドロキシピリジン − 6 − イル) − 1 − フェニル − 5 − (2 − ピリジ

ル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル) - 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-[2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] - 1-フェニル-5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(6-メチルピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(5-メチルピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-フェニル-5-(2-チアゾイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-メトキシピリジン-6-イル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(4-アミノフェニル) - 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-(3-アミノフェニル) - 3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリミジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 5-(2-ピリジル) - 1-(2-アミノトルエン-4-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ピペリジノエトキシ) フェニル] - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ピロリジノエトキシ) フェニル] - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-[3-(ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5-(2-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル) - 1-

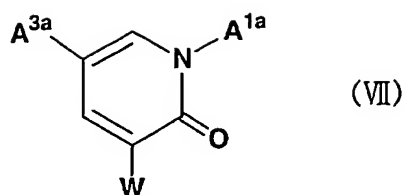
[3-(4-ピペリジノブチル-1-オキシ)フェニル]-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-フェニル-5-(2-ピリジル)-3-(2-チアゾイル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-5-(2-ピリミジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ニトロフェニル)-5-(2-ピリミジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-ニトロフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(2-ナフチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(1-ナフチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、5-(2-アミノピリジン-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、5-(2-ブromoピリジン-6-イル)-3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-モルフォリノピリジン-6-イル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-[3-(4-ピペリジノオキシ)]フェニル-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、1-[3-(N-アセチルピペリジン-4-イル-オキシ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-

シアノフェニル) - 1 - { 3 - [ 1 - (メタンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - [ 3 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル ] - 3 - ( 2 - シアノフェニル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - ( 2 - シアノフェニル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 - ( 2 - ニトロトルエン - 4 - イル ) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - ( 2 - シアノチオフェン - 3 - イル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [ 2 - ( 5 - オキサゾルイル ) フェニル ] - 1 - フェニル - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [ 2 - ( 5 - オキサゾルイル ) チオフェン - 3 - イル ] - 1 - フェニル - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 および、 3 - [ ( 2 - エトキシカルボニル ) ビニルチオフェン - 3 - イル ] - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンから選ばれるいずれか 1 つの化合物である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 23. 式

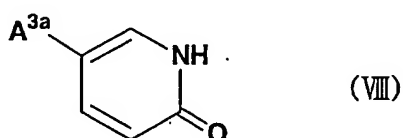


〔式中、A<sup>1a</sup>およびA<sup>3a</sup>はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式

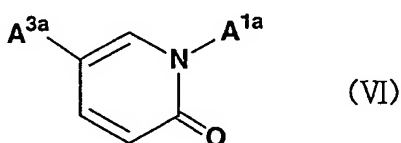


〔式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示し；Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

#### 24. 式

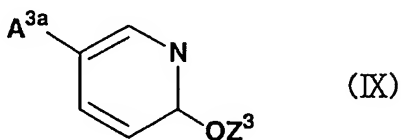


〔式中、 $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式



〔式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

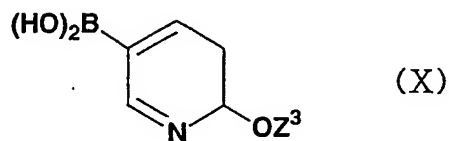
#### 25. 式



〔式中、 $A^{3a}$ は前記定義と同意義を示し； $Z^3$ はアルコール水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより製造した前記一般式(VIII)で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、

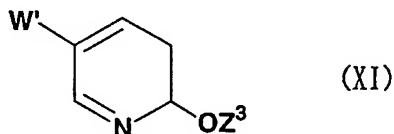
銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 2 4 記載の製造法。

2 6 . 式



〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ は前記定義と同意義を示し； $Z^1$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を、脱保護反応に付することにより、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (VIII) またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 2 4 記載の製造法。

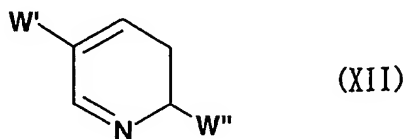
2 7 . 式



〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示し； $W'$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ および $Z^1$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 2 4 記載の製造法。

す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 2 4 記載の製造法。

## 2 8. 式



〔式中、W'およびW'' は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $Z^3OM$ 〔式中、 $Z^3$ は前記定義と同意義を示し；Mはアルカリ金属原子を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式 (XI) で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 $A^{3a}$ および $Z^1$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 $A^{1a}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 2 4 記載の製造法。

2 9. 請求項 2 4 乃至 2 8 のいずれか 1 項に記載の製造法により製造した前記一般式 (VI) で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、請求項 2 3 記載の製造法。

3 0. Wが臭素原子またはヨウ素原子である請求項 2 3 または 2 9 記載の製造法。

3 1. 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1) N-ブロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2) N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である請求項

23 または 29 記載の製造法。

32. 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N、N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 23 または 29 記載の製造法。

33.  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジリル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 23 または 29 記載の製造法。

34.  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジリル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 24 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の製造法。

35. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス [ (N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II) ] クロライドである請求項 24 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の製造法。

36. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、請求項 24 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の製造法。

37. 塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである請求項 36 記載の製造法。

38. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を、N、N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 24 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の製造法。



39.  $Z^3$ が $C_{1-6}$ アルキル基またはアラルキル基である請求項25乃至29のいずれか1項に記載の製造法。

40. 化合物(IX)またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、請求項25乃至29記載の製造法

41. 酸が塩酸である請求項40記載の製造法。

42. 化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、請求項26乃至29記載の製造法。

43. 化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、請求項26乃至29記載の製造法。

44. 塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである請求項43記載の製造法。

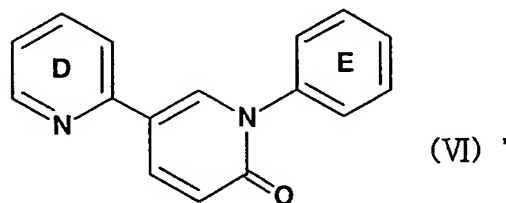
45. Wが臭素原子である請求項27乃至29のいずれか1項に記載の製造法。

46. 化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、*n*-ブチルリチウムである、請求項27乃至29記載の製造法。

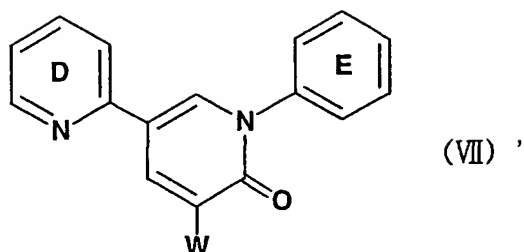
47. W' およびW'' が臭素原子である請求項28または29記載の製造法。

48. 式 $Z^3OM$ で表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである請求項28または29記載の製造法。

49. 式

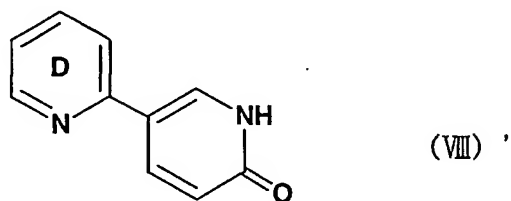


〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し；E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式

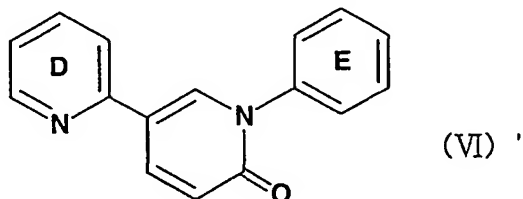


〔式中、D環、E環およびWはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

#### 50. 式

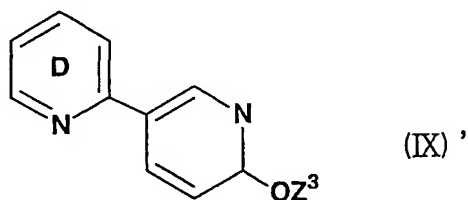


〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式



〔式中、D環およびE環はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

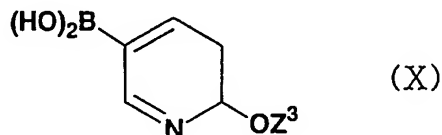
#### 51. 式



〔式中、B環およびZ<sup>3</sup>は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物また

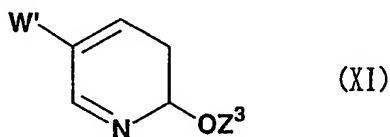
はその塩を脱保護反応に付することにより製造した、前記一般式 (VIII) 'で表わされる化合物またはその塩と、式  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  [式中、Phは前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 50 記載の製造法。

## 52. 式



[式中、 $\text{Z}^3$ は前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、置換基を有していてもよい 2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した、前記一般式 (IX) 'で表わされる化合物またはその塩を、脱保護反応に付することにより、前記一般式 (VIII) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (VIII) 'またはその塩と、式  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  [式中、Phは前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項 50 記載の製造法。

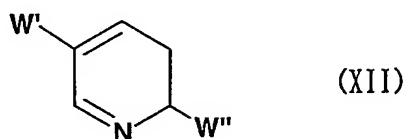
## 53. 式



[式中、 $\text{Z}^3$ は前記定義と同意義を示し； $\text{W}'$ はハロゲン原子を示す。] で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、置換基を有していてもよい 2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) 'またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (VIII) 'で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (VIII) 'と、式  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  [式

中、Phは前記定義と同意義を示す。)で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項50記載の製造法。

#### 54. 式



〔式中、W'およびW''は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式Z<sup>3</sup>OM〔式中、Z<sup>3</sup>およびMは前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式(XI)で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式(X)で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物(X)またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式(IX)'で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物(IX)'またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式(VIII)'で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物(VIII)'と、式PhB(OH)<sub>2</sub>〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、請求項50記載の製造法。

55. 請求項29乃至32のいずれか1項に記載の製造法により製造した前記一般式(VI)'で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、請求項25記載の製造法。

56. Wが臭素原子またはヨウ素原子である請求項49または55記載の製造法。

57. 化合物(VII)'またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1) N-ブロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2) N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である請求項

4 9 または 5 5 記載の製造法。

5 8. 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N、N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 4 9 または 5 5 記載の製造法。

5 9.  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 4 9 または 5 5 記載の製造法。

6 0.  $A^{1a}$  および  $A^{3a}$  がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 5 0 乃至 5 4 のいずれか 1 項に記載の製造法。

6 1. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- $\mu$ -ヒドロキソ-ビス [ (N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II) ] クロライドである請求項 5 0 乃至 5 5 のいずれか 1 項に記載の製造法。

6 2. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、請求項 5 0 乃至 5 5 のいずれか 1 項に記載の製造法。

6 3. 塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである請求項 6 2 記載の製造法。

6 4. 化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を、N、N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 5 0 乃至 5 5 のいずれか 1 項に記載の製造法。

65.  $Z^3$ が $C_{1-6}$ アルキル基またはアラルキル基である請求項51乃至55のいずれか1項に記載の製造法。

66. 化合物(IX)またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、請求項51乃至55記載の製造法。

67. 酸が塩酸である請求項66記載の製造法。

68. 化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、請求項52乃至55記載の製造法。

69. 化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、請求項52乃至55記載の製造法。

70. 塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである請求項69記載の製造法。

71. Wが臭素原子である請求項53乃至55のいずれか1項に記載の製造法。

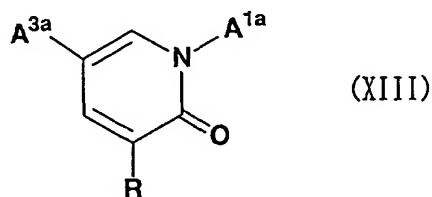
72. 化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、*n*-ブチルリチウムである、請求項53乃至55記載の製造法。

73. W' およびW'' が臭素原子である請求項54または55記載の製造法。

74. 式 $Z^3OM$ で表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである請求項54または55記載の製造法。

75. 置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンが、置換基を有していてもよい2-ブロモピリジンである、請求項52乃至55のいずれか1項に記載の製造法。

76. 下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 $A^{1a}$ および $A^{3a}$ はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有し

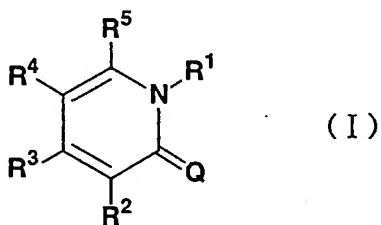
ていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。

77.  $A^{1a}$ および $A^{3a}$ がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項76記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

78.  $A^{1a}$ および $A^{3a}$ がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基またはフリル基である請求項76記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

79. Rが水素原子または臭素原子である請求項76記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

80. 下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物。



式中、QはNH、OまたはSを示し； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または式-X-A（式中、Xは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )-、-N( $R^7$ )-CO-、-CO-N( $R^8$ )-、-N( $R^9$ )-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N( $R^{10}$ )-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N( $R^{11}$ )-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N( $R^{12}$ )-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-C

$H_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$  または  $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$  (式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示し； $m$ 、 $n$ 、 $p$  および  $q$  はそれぞれ独立に整数 0、1 または 2 を示す) を示し； $A$  はそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示す) で表わされる基を示す；但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のうち 3 つの基は常に同一または相異なつて  $-X-A$  を示し、残る 2 つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す。

81.  $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (以下、「AMPA」という。) 受容体および/またはカイニン酸受容体の阻害剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

82. AMPA 受容体阻害剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

83. カイニン酸受容体阻害剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

84. AMPA 受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

85. カイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

86. 急性神経変性疾患の治療剤または予防剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

87. 脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低血糖による神経障害の治療剤または予防剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

88. 慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤である請求項 80 記載の医薬組成物。

89. アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤である請求項 80 記載



の医薬組成物。

90. てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤である請求項80記載の医薬組成物。

91. 感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤である請求項80記載の医薬組成物。

92. 感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である請求項91記載の医薬組成物。

93. 脱髄性疾患の治療剤または予防剤である請求項80記載の医薬組成物。

94. 脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である請求項93記載の医薬組成物。

95. 二次性脱髄性疾患がCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である請求項94記載の医薬組成物。

96. 式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理學上有効量を患者に投与することにより、AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患を予防または治療する方法。

97. 疾患が、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、HIV性脳脊髄炎を含む感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状、または脳炎；急性散在性脳脊髄炎；多発性硬化症；急性多発性根神経炎；ギラン-バレー

一症候群；慢性炎症性脱髄性多発神経障害；Marchifava-Bignami病；中心性橋延髄崩壊症；視神経脊髄炎；デビック病；バロ病；H I V性ミエロパシー；H T L V性ミエロパシー；進行性多巣性白質脳症；C N Sエリテマトーデス・結節性多発動脈炎・シェーグレン症候群・サルコイドーシス・乖離性脳血管炎等の二次性脱髄性疾患を含む脱髄性疾患である請求項 9 6 に記載した方法。

9 8. 式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を A M P A 受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤を製造するために用いる用途。

9 9. 疾患が、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、HIV性脳脊髄炎を含む感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状、または脳炎；急性散在性脳脊髄炎；多発性硬化症；急性多発性根神経炎；ギラン-バレー症候群；慢性炎症性脱髄性多発神経障害；Marchifava-Bignami病；中心性橋延髄崩壊症；視神経脊髄炎；デビック病；バロ病；H I V性ミエロパシー；H T L V性ミエロパシー；進行性多巣性白質脳症；C N Sエリテマトーデス・結節性多発動脈炎・シェーグレン症候群・サルコイドーシス・乖離性脳血管炎等の二次性脱髄性疾患を含む脱髄性疾患である請求項 9 8 に記載した用途。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04857

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/64, 71, 74, 82, 84, 89, 401/04, 14, 405/04, 14, 409/04, 14, 413/14, 417/04, 14, 471/04, A61K31/44, 443, 4433, 4436, 4439, 444, 4545, 4709, 4725, 496, 501, 5377, A61P43/00, 25/00, 9/10, 25/14, 16, 28, 21/04, 25/02, 04, 08, 18, 22, 30, 1/08, 13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-89, 401/00-14, 405/00-14, 409/00-14, 413/00-14, 417/00-14, 471/00-04, A61K31/00-5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/31062 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 24 June, 1999 (24.06.99), especially, description, page 122, working example 445, etc. & AU 9915045 A1	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99
X	WO 98/50384 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 12 November, 1998 (12.11.98), especially, description, pages 22, example 1, step 3, etc. & EP 980371 A1 & US 6133255 A	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99
X	WO 96/33974 A1 (The Green Cross Corporation), 31 October, 1996 (31.10.96), especially, working examples 11 to 15, 70 to 73, etc. & EP 826671 A1 & US 5948785 A	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99
X	NADIN, A., HARRISON, T., "Synthesis of tricyclic pyridones by radical cyclization", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.21, pages 4073 to 4076 especially, page 4047, chemical compounds 9(a) to 9(e), etc.	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 20 August, 2001 (20.08.01)

Date of mailing of the international search report  
 11 September, 2001 (11.09.01)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04857

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	FUJITA, R., TOMISAWA, H., "Studies on 1-alkyl-2(1H)-pyridone derivatives. XXXII. The Friedel-Crafts reaction of 1-alkyl-2(1H)-pyridone derivatives with acid anhydride", Yakugaku Zasshi, (1990), Vol.110, No.6, pages 449 to 452 especially, page 450, compounds 1(a), 1(b), etc.	1-11, 13-19, 21 23-95, 98-99

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04857

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 96,97  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 96 and 97 pertain to methods for treatment for human diseases by therapy as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT as a subject matter of international application which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☒ Claims Nos.: 1-14,85-95,98,99  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Claims 1-14, 85-95, 98, and 99 fail to be sufficiently supported by the description to such an extent that a meaningful search could not be carried out.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/64, 71, 74, 82, 84, 89, 401/04, 14, 405/04, 14, 409/04, 14, 413/14, 417/04, 14, 471/04, A61K31/44, 443, 4433, 4436, 4439, 444, 4545, 4709, 4725, 496, 501, 5377, A61P43/00, 25/00, 9/10, 25/14, 16, 28, 21/04, 25/02, 04, 08, 18, 22, 30, 1/08, 13/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-89, 401/00-14, 405/00-14, 409/00-14, 413/00-14, 417/00-14, 471/00-04, A61K31/00-5377		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/31062 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 24.6月.1999 (24.06.99) 特に、明細書第122頁実施例445などを参照。	1-11, 13-18, 21
A	&AU 9915045 A1	23-95, 98-99
X	WO 98/50384 A1 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 12.11月.1998 (12.11.98)	1-11, 13-18, 21
A	特に、明細書p.22 EXAMPLE 1 Step 3などを参照。 &EP 980371 A1 &US 6133255 A	23-95, 98-99
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 20.08.01	国際調査報告の発送日 11.09.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9164

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 96/33974 A1 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 31.10月.1996(31.10.96) 特に、実施例11-15, 70-73などを参照。 &EP 826671 A1 &US 5948785 A	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99
X A	NADIN, A.; HARRISON, T. Synthesis of tricyclic pyridones by radical cyclization. Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 21, p. 4073-4076 特に、p. 4047の化合物9a-eなどを参照。	1-11, 13-18, 21 23-95, 98-99
X A	FUJITA, R.; TOMISAWA, H. Studies on 1-alkyl-2(1H)-pyridone derivatives. XXXII. The Friedel-Crafts reaction of 1-alkyl-2(1H)-pyridone derivative s with acid anhydride. Yakugaku Zasshi, 1990, Vol. 110, No. 6, p. 449-452 特に、p. 450のCompound 1a, 1bなどを参照。	1-11, 13-19, 21 23-95, 98-99

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 96, 97 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された人の病気の治療による処置方法に該当する。
2. ☒ 請求の範囲 1-14, 85-95, 98, 99 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
有意義な調査を行うことができる程度に明細書の記載により十分に裏付けられていない。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。